

ORSAY

Série A, N°

N° D'ordre :

784

T H E S E

présentée

A L'UNIVERSITE DE PARIS-SUD

CENTRE D'ORSAY

pour obtenir

LE GRADE DE DOCTEUR ES-SCIENCES PHYSIQUES

par

Eryka JAMPEL-GUIBE

Sujet de la thèse : Dérivés phosphorylés, acylés et alcoxycarbonylés de  
N-alkyl imidazoles et de pyridines substituées, agents  
"acylants" hydrosolubles de la fonction amine.

soutenue le 15 juin 1971 devant la Commission d'Examen

MM. S. DAVID, Président

P. FREON

M. VILKAS

B. LABOUESSE

)

)

)

Examineurs

)

UNITED STATES DEPARTMENT OF AGRICULTURE

OFFICE OF THE SECRETARY

WASHINGTON, D. C.

REPORT OF THE SECRETARY OF AGRICULTURE

FOR THE YEAR 1911

Published by the Government Printing Office  
Washington, D. C.

T H E S E

présentée

A L'UNIVERSITE DE PARIS-SUD

CENTRE D'ORSAY

pour obtenir

LE GRADE DE DOCTEUR ES-SCIENCES PHYSIQUES

par

Eryka JAMPEL-GUIBE

Sujet de la thèse : Dérivés phosphorylés, acylés et alcoxycarbonylés  
de N-alkyl imidazoles et de pyridines substituées,  
agents "acylants" hydrosolubles de la fonction amine.

soutenue le juin 1971, devant la Commission d'Examen

MM. S. DAVID, Président

P. FREON )

M. VILKAS )

B. LABOUESSE )

Examineurs

THE

LIBRARY

A UNIVERSITY OF PARIS AND

CENTRE D'ETUDE

DE LA

LE CHAÎNE DE LECTURE EN FRANÇAIS

ET DE LA LITTÉRATURE



Les livres de la bibliothèque de la Faculté de Lettres de la Université de Paris ont été envoyés à la Bibliothèque de la Faculté de Lettres de la Université de Leiden.

Le 15 Mars 1971, l'Université de Leiden a reçu de la Faculté de Lettres de la Université de Paris.

M. A. David, Professeur

de Littérature

à la Faculté de Lettres

de la Université de Paris

Ce travail a été réalisé dans le Laboratoire de Chimie Organique Biologique d'Orsay, dirigé par M. le Professeur M. Vilkas. Je tiens à le remercier de m'avoir accueillie dans son Laboratoire et de m'avoir proposé le sujet de cette thèse. Je lui exprime ma profonde reconnaissance pour l'intérêt qu'il a porté à ce travail.

Ma profonde gratitude est acquise à M. M. Wakselman qui m'a dirigée au cours de ce travail et m'a fait profiter de ses connaissances et de ses conseils judicieux.

Je remercie également M. G. Bram qui a dirigé la partie de ce travail concernant l'acylation du N-méthyl imidazole.

Je tiens à remercier mes camarades de laboratoire pour l'atmosphère amicale qu'ils ont su créer.

Je remercie Mmes Cahen, Laucagne et Setton et M. Kerdoncuf qui ont contribué à la réalisation matérielle de ce texte.

Ces recherches ont pu être effectuées grâce à l'aide financière du Commissariat à l'Energie Atomique. Je remercie en particulier M. Jolchine pour sa grande bienveillance à mon égard.

Que MM. les Professeurs S. David, P. Fréon, M. Vilkas et B. Labouesse veuillent bien agréer mes respectueux remerciements pour avoir accepté de faire partie du jury de cette thèse.



Ce travail a été réalisé dans le Laboratoire de Chimie Organique Biologique d'Orsay, dirigé par M. le Professeur M. Vilkas. Je tiens à le remercier de m'avoir accueillie dans son Laboratoire et de m'avoir proposé le sujet de cette thèse. Je lui exprime ma profonde reconnaissance pour l'intérêt qu'il a porté à ce travail.

Ma profonde gratitude est acquise à M. M. Wakselman qui m'a dirigée au cours de ce travail et m'a fait profiter de ses connaissances et de ses conseils judicieux.

Je remercie également M. G. Bram qui a dirigé la partie de ce travail concernant l'acylation du N-méthyl imidazole.

Je tiens à remercier mes camarades de laboratoire pour l'atmosphère amicale qu'ils ont su créer.

Je remercie Mmes Cahen, Laucagne et Setton et M. Kerdoncuf qui ont contribué à la réalisation matérielle de ce texte.

Ces recherches ont pu être effectuées grâce à l'aide financière du Commissariat à l'Energie Atomique. Je remercie en particulier M. Jolchine pour sa grande bienveillance à mon égard.

Que MM. les Professeurs S. David, P. Fréon, M. Vilkas et B. Labouesse veuillent bien agréer mes respectueux remerciements pour avoir accepté de faire partie du jury de cette thèse.



Digitized by the Internet Archive  
in 2026

INTRODUCTION

|                                                             |   |
|-------------------------------------------------------------|---|
| 1. Protection de la fonction amine                          | 1 |
| 2. Acyles activés                                           | 1 |
| 3. Méthodes classiques d' "acylation" de la fonction amine  | 2 |
| 4. Réactions en milieu aqueux (méthode de Schotten-Baumann) | 3 |
| 5. Chlorures d'acyl trialkyl ammonium                       | 5 |
| 6. Travaux de Rosenberg                                     | 5 |
| 7. Travaux de Jencks                                        | 6 |
| 8. Plan de la thèse                                         | 9 |

CHAPITRE I

## DERIVES "ACYLES" DU N-METHYL IMIDAZOLE

|                                                                                                           |    |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| I.1. <u>Introduction</u>                                                                                  | 11 |
| I.2. <u>Phosphorylation</u>                                                                               |    |
| I.2.1. Bibliographie                                                                                      | 11 |
| - hydrolyse des monophosphoramides                                                                        |    |
| - préparation des monophosphoramides                                                                      |    |
| I.2.2. Chlorure de phosphoryl-1 méthyl-3 imidazolium                                                      | 13 |
| I.2.3. Chlorure de phosphoryl-1 diméthyl-2,3 imidazolium                                                  | 14 |
| I.2.4. Résultats                                                                                          | 15 |
| I.2.5. Partie expérimentale                                                                               | 19 |
| I.3. <u>Alcoxycarbonylation et acylation</u>                                                              |    |
| I.3.1. Préparation des chlorures d'alcoxycarbonyl-1 méthyl-3 imidazolium et d'acyl-1 méthyl-3 imidazolium | 23 |
| - Méthode A (chlorure d'acide)                                                                            |    |
| - Méthode B (dérivés activés du N-méthyl-imidazole)                                                       |    |
| I.3.2. Aminolyse des chlorures d'alcoxycarbonyl-1 méthyl-3 imidazolium                                    | 26 |
| I.3.3. Aminolyse des chlorures d'acyl-1 méthyl-3 imidazolium                                              | 28 |
| I.3.4. Partie expérimentale                                                                               | 31 |
| - Préparation des chlorures d'alcoxycarbonyl-1 méthyl-3 imidazolium                                       | 31 |
| . Méthode A                                                                                               |    |
| . Méthode B                                                                                               |    |
| . Préparation du sulfate de t-butyloxy-carbonyl-1 méthyl-3 imidazolium                                    | 33 |
| - Aminolyse des dérivés d'alcoxycarbonyl-1 méthyl-3 imidazolium                                           | 33 |
| - Préparation des chlorures d'acyl-1 méthyl-3 imidazolium                                                 | 35 |
| . Méthode A                                                                                               |    |
| . Méthode B                                                                                               |    |
| - Aminolyse des chlorures d'acyl-1 méthyl-3 imidazolium                                                   | 36 |



CHAPITRE II

## DERIVES "ACYLES" DE PYRIDINES SUBSTITUEES

II.1. Introduction

II.1.1. Basicité des pyridines 2- et 4-substituées

II.1.2. Tautoméries des hydroxy- et aminopyridines,  
de leurs chlorures et iodométhylates

II.1.3. Sites d'acylation

II.2. Phosphorylation

II.2.1. Méthyl-4 pyridine et méthoxy-4 pyridine

II.2.2. Hydroxy-2 et 4-pyridines

II.2.3. Aminopyridines

II.2.4. Hydrolyse des chlorures de phosphoryl-1  
pyridiniumII.3. AcétylationII.3.1. Préparation des dérivés 1-acétylés des pyri-  
dines

II.3.2. Transposition (migration d'acétyle)

- Amino-4 pyridine

- Monoalkylamino-4 pyridines

- Amino-2 pyridine

II.3.3. Détermination de structure

- Infra-rouge

. Vibrations du noyau

. Absorption du carbonyle

- R.M.N.

. Déplacement chimique des protons du noyau

. Déplacement chimique du méthyle

- Ultra-violet

II.3.4. Propriétés physiques

II.4. Alcoxycarbonylation (t-butyloxy-carbonylation)II.5. Autres dérivés acylés de la diméthylamino-4 pyridine  
et de l' amino-4 pyridineII.5.1. Préparation des dérivés de la diméthylamino-4  
pyridineII.5.2. Structure des dérivés de la diméthylamino-4  
pyridineII.5.3. Préparation des dérivés acylés de l' amino-4  
pyridine



|                                                                                                    | Pages |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------|-------|
| II.6. <u>Partie expérimentale</u>                                                                  | 65    |
| II.6.1. Matières premières                                                                         | 65    |
| II.6.2. Phosphorylation                                                                            | 66    |
| - Préparation des pyridines phosphorylés                                                           | 66    |
| - Aminolyse et alcoololyse                                                                         | 69    |
| - Hydrolyse acide                                                                                  | 71    |
| II.6.3. Acétylation                                                                                |       |
| - Préparation des chlorures d'acétyl-1 alkyl-amino-4 pyridinium                                    | 72    |
| - Préparation des chlorures d'acétyl-1 acétamido-4 pyridinium et de tosyl-1 acétamido-4 pyridinium | 73    |
| - Transposition du chlorure d'acétyl-1 amino-4 pyridinium                                          | 73    |
| II.6.4. Autres "acylations"                                                                        | 74    |
| - Diméthylamino-4 pyridine                                                                         | 74    |
| - Aminopyridine                                                                                    | 75    |
| - Aminolyse des chlorures d' "acyl"-pyridinium                                                     | 76    |

### CHAPITRE III

#### HYDROLYSE COMPAREE DES CHLORURES D'ACETYL-1 ALKYL-3 IMIDAZOLIUM ET DES CHLORURES D'ACETYL-1 ALKYLAMINO-4 PYRIDINIUM

|                                                                                            |    |
|--------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| III.1. <u>Hydrolyse spontanée</u>                                                          | 78 |
| III.2. <u>Relation de Brønsted</u>                                                         | 79 |
| III.3. <u>Résultats et discussion</u>                                                      | 82 |
| III.4. <u>Partie expérimentale</u>                                                         | 85 |
| III.4.1. Préparation des dérivés acétylés des imidazoles substitués                        | 85 |
| III.4.2. Etude cinétique                                                                   | 86 |
| - Effet des tampons                                                                        | 87 |
| - Etude de l'hydrolyse du chlorure d'acétyl-1 diméthylamino-4 pyridinium en fonction du pH | 88 |
| - Détermination des pK                                                                     | 89 |
| - Corrélation de $k_{H_2O}$ avec la constante $\sigma$ de Hammet                           | 91 |
| <u>CONCLUSION</u>                                                                          | 93 |
| <u>BIBLIOGRAPHIE</u>                                                                       | 95 |



## INTRODUCTION

### 1. Protection de la fonction amine

Le groupement amine est très réactif. Il est sensible à l'oxydation, aux alkylations, aux acylations et à une grande variété d'autres réactions, et il est souvent nécessaire de le protéger lorsqu'une autre partie de la molécule subit une modification chimique. Cela peut être fait en convertissant le groupement amino en un dérivé stable dans les conditions de la réaction avec possibilité de régénération de la fonction sans affecter le reste de la molécule (1,2,3)

En particulier, la protection de la fonction amine des produits solubles dans l'eau et peu solubles dans les solvants organiques (peptides, aminosucres, etc...) se pose fréquemment.

Les "acylations" (acylation proprement dite, alcoxycarboxylation, phosphorylation, sulfonylation) sont les méthodes le plus couramment utilisées dans ce cas.

Le but de cette étude a été de mettre au point des réactifs protecteurs de la fonction amine solubles dans l'eau. Nous allons d'abord exposer les principales méthodes de blocage existantes, en particulier les réactions pouvant s'effectuer en milieu aqueux (méthode de Schotten-Baumann), ainsi que les bases bibliographiques des projets de synthèse.

### 2. Acyles activés

Une amine réagit très lentement avec un acide pour former un amide et cette méthode est rarement utilisée en synthèse. L'acide est donc employé sous une forme activée où le radical OH est remplacé par un substituant A :





Le groupement activant est caractérisé par une plus forte électronégativité que l'hydroxyle, et l'agent acylant est d'autant plus efficace que A est plus attracteur d'électrons.

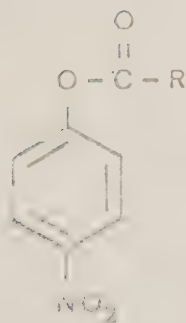
Les anhydrides symétriques,  $A=RC(=O)OC(=O)R$  par exemple, correspondent à un groupe activant faible, les chlorures d'acide  $A=Cl$  à un groupe activant fort. Entre eux se place une grande diversité d'anhydride mixtes formés par union du radical acyle avec un groupement A plus ou moins énergétique (4).

### 3. Méthodes classiques d' "acylation" de la fonction amine

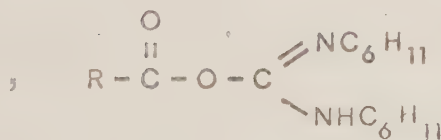
Les réactifs utilisés le plus souvent sont les halogénures d'acide. Ils réagissent soit en milieu aqueux en présence de soude (méthode de Schotten-Baumann, voir ci-après (5)), soit dans un solvant organique où l'acidité libérée est neutralisée par une base organique (6a, 6b, 7).

Souvent, les acides aliphatiques qui donnent des halogénures trop rapidement hydrolysables sont employés sous forme d'anhydrides ou de cétènes (6b).

Lorsque ces trois dérivés sont inaccessibles, instables ou trop difficiles à manipuler (par exemple lorsqu'il s'agit d'introduire un radical trifluoracétyle ou t-butyloxycarbonyle), on utilise leurs esters activés (ex. ester de p-nitrophényle 1 ou anhydride 2), leurs azides 3 ou leurs amides hétérocycliques (azolidones tels que l'imidazolidone 4) (8, 9a, 9b, 10a).



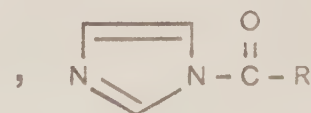
1



2



3



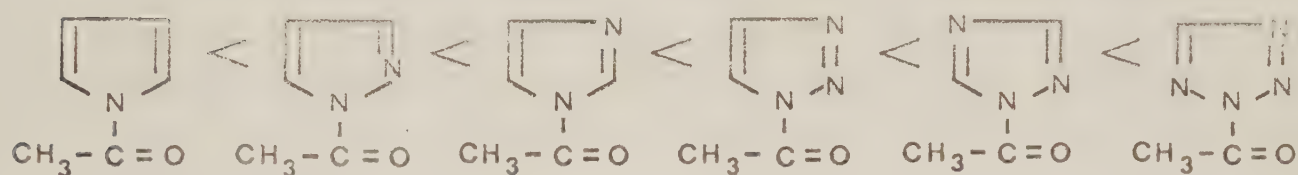
4



L'interprétation de la réactivité des azolides est particulièrement intéressante : la grande stabilité des amides est due à la conjugaison du doublet de l'azote avec le carbonyle, ce qui

se traduit par la mésomérie  $\text{-}\overset{\text{O}}{\underset{\text{O}}{\text{C}}}\text{-N}\longleftrightarrow\text{-}\overset{\text{O}}{\underset{\text{O}^-}{\text{C}}}\text{-}\overset{+}{\text{N}}$ . Les travaux de

Staab (9) effectués sur des hétérocycles azotés montrent que la vitesse d'hydrolyse des dérivés acétylés des azoles dépend de la densité électronique sur l'atome d'azote acylé. Elle croît dans le sens



En effet, le doublet libre de l'azote acylé est de plus en plus sollicité vers le noyau quand des groupements CH sont remplacés par des atomes d'azote plus électronégatifs ; la conjugaison de ce doublet avec le carbonyle diminue alors et le carbonyle devient de plus en plus sensible aux attaques électrophiles.

Du fait de ses trois acidités, l'acide phosphorique présente un problème supplémentaire de protection temporaire de deux de ces fonctions, les groupements activants étant du même type que pour les acides carboxyliques (chlorures, anhydrides, azides...). A part la méthode de Schotten-Baumann (voir ci-après), les chlorures d'acides les plus employés sont ceux de diphényl ou de dibenzylphosphoryle (voir en particulier les méthodes de préparation des monophosphoramides page 12 ).

#### 4. Réactions en milieu aqueux (Méthode de Schotten-Baumann)

La réaction d'acylation par les chlorures d'acides en milieu aqueux, introduite par Schotten et Baumann (5a, 5b), est très souvent utilisée dans le cas des aminoacides et aminosucres qui sont solubles dans l'eau mais sont difficilement solubles dans les solvants organiques courants (1, 2, 3, 6a, 8).



Elle présente pourtant plusieurs inconvénients :

1°. le milieu réactionnel est hétérogène.

2°. l'excès de soude est souvent dangereux pour d'autres groupements fonctionnels de l'amine.

3°. le chlorure d'acide, agent acylant très puissant, réagit également avec les groupements hydroxyle, carboxyle, et ne présente aucune sélectivité vis-à-vis de fonctions amines de basicités différentes.

Plusieurs améliorations ont été proposées. La soude est souvent remplacée par le bicarbonate ou, plus récemment, dans le cas de la t-butyloxycarbonylation par exemple, le pH désiré est maintenu constant au moyen d'un pH-stat (10). Parfois, le milieu peut être rendu homogène par addition de dioxanne ou de diméthylformamide (8).

On utilise aussi des agents acylants plus doux, mais ils sont en même temps moins réactifs (ex. t-butyloxycarbonylazide).

Nous avons voulu mettre au point de nouvelles méthodes d'acylation des amines en cherchant à activer l'acide par une fonction qui serait à la fois un bon groupement partant, rendrait la molécule soluble dans l'eau et permettrait une certaine sélectivité.

Certaines amines tertiaires nous ont semblé remplir ces conditions.

Lors des "acylations" par  $R-CO-N^{\oplus} \leftarrow$  ou  $-PO_3^{\ominus\ominus} -N^{\oplus} \leftarrow$ , il y a expulsion d'une molécule neutre d'amine, groupement partant de pK faible par rapport aux alcoolates et amidures, de sorte que la réaction doit être théoriquement rapide.

Par ailleurs, la solubilité dans l'eau de sels d'ammonium est bien connue.

Nous avons basé nos projets sur les données bibliographiques exposées dans le paragraphe suivant.



## 5. Chlorures d'acyl trialkyl ammonium

Les composés d'addition des chlorures d'acide avec certaines amines tertiaires ont été décrits dans quelques cas (7, 6, 11).



Les produits obtenus sont d'une stabilité très variable qui dépend, d'une part du radical "acyle", d'autre part de l'amine employée.

Plusieurs complexes, comme par exemple celui du chlorure d'acétyle avec la triéthylamine ou la pyridine, ont été synthétisés à  $-80^\circ$  ; ils sont très instables, hygroscopiques et s'hydrolysent immédiatement dans l'eau (12, 13, 14).

Cependant, l'adduit du N-méthylimidazole avec le chlorure d'acétyle (15) peut être synthétisé à la température ambiante et s'hydrolyse à une vitesse relativement plus lente (voir plus loin).

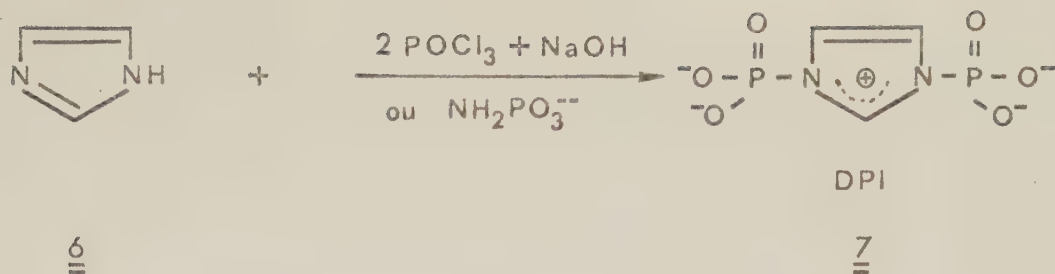
Par ailleurs, on constate que, par exemple, les dérivés N-phosphorylés de la méthyl-4 pyridine, du N-méthyl imidazole ou de la triéthylendiamine sont plus stables que les dérivés acétylés correspondants (16).

La fragilité de la liaison C-N ou P-N de ces complexes quaternaires est due à la charge positive présente sur l'atome d'azote. La possibilité de délocalisation de cette charge sur le reste de la molécule les stabilise. C'est le cas des sels d' "acyl" imidazolium et d' "acyl" pyridinium (voir page 8).

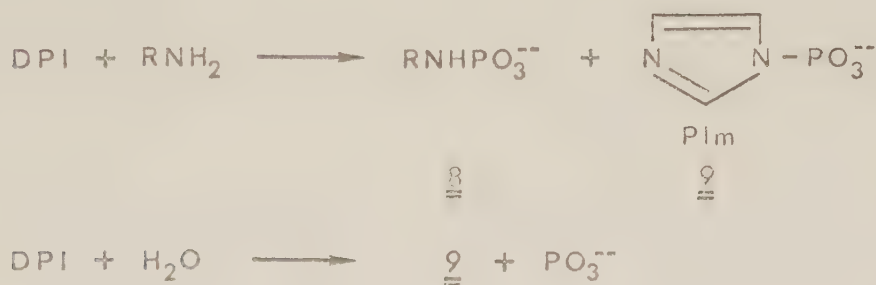
## 6. Travaux de Rosenberg

Dans la réaction de l'oxychlorure de phosphore ou du phosphoramide (PA) avec l'imidazole, Rosenberg (17) a isolé un produit auquel il a attribué la structure N,N'-diphosphoryl imidazolium (DPI).



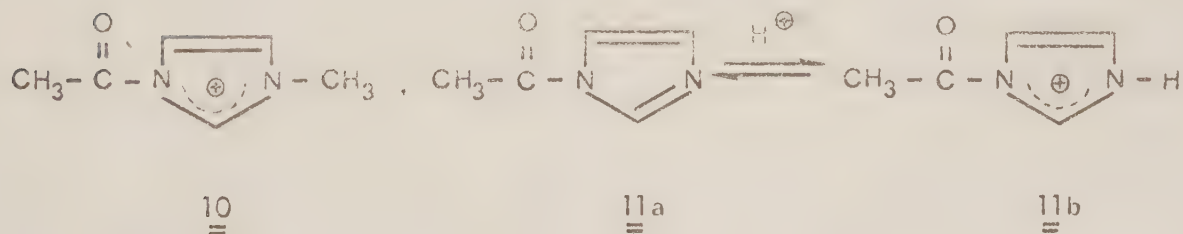


Il a employé le DPI comme agent phosphorylant sélectif de composés aminés dans l'eau.



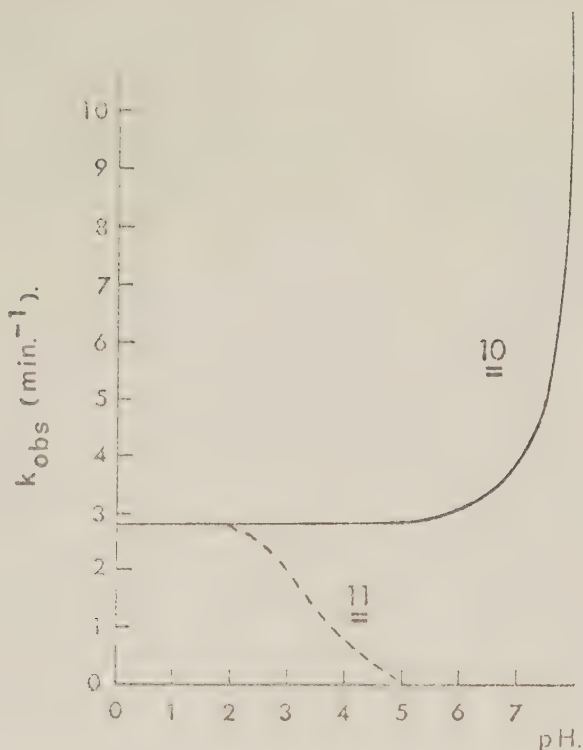
### 7. Travaux de Jencks

Wolfenden et Jencks (15) ont étudié l'hydrolyse des dérivés acétylés de l'imidazole 11 et du N-méthyl imidazole 10.



La variation de la constante de vitesse d'hydrolyse en fonction du pH du milieu est reproduite dans la figure ci-dessous.





En milieu acide, on observe un palier et la constante de vitesse d'hydrolyse de 10 est du même ordre de grandeur que celle de l'acétylimidazole protoné 11b.

Elle garde cette valeur en milieu neutre jusqu'à pH 6,5 et croît ensuite très rapidement en milieu alcalin car l'acétyl-1-méthyl-3 imidazolium est très sensible, par effet électrostatique (18), à l'attaque du groupement  $\text{OH}^-$ .\*

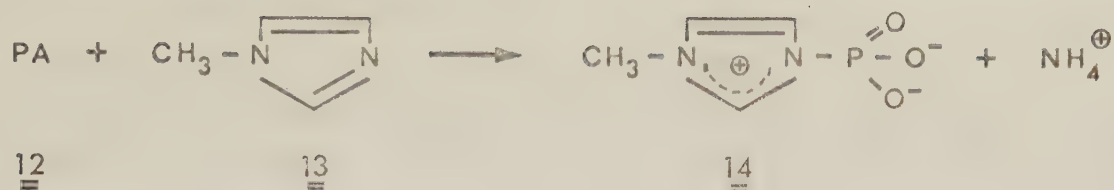
Par ailleurs, Jencks et Gilchrist (16) ont étudié l'activité catalytique de certaines amines dans l'hydrolyse du phosphoramide. Ils ont mis en évidence la formation et l'accumulation d'intermédiaires du type  $\text{R}_3\text{N}^+\text{PO}_3^-$ .

En particulier, dans le cas du N-méthylimidazole, ils ont pu mesurer la vitesse d'hydrolyse spontanée entre pH 5 et 8 de son dérivé phosphorylé qui se trouve, dans ces conditions, à l'état de monoanion 14.

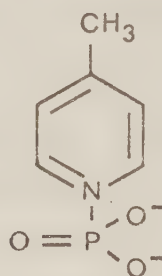
---

\* Jencks et coll ( 19, 20 ) ont employé récemment 10 comme modèle dans l'étude du mécanisme de catalyse générale acide de l'aminolyse des amides.





Dans le cas de la pyridine et de la méthyl-4 pyridine, il y a également formation d'adduits phosphorylés, mais ceux-ci sont bien moins stables que celui du N-méthyl imidazole. Le demi-temps approximatif d'hydrolyse observé pour le monoanion phosphoryl-1 méthyl-4 pyridinium 50 est de l'ordre de 5 mn. alors qu'il est de 9,6 h. pour celui du phosphoryl-1 méthyl-3 imidazolium.



50

Le N-méthylimidazole comporte deux groupements amine tertiaire et il existe une possibilité de délocalisation de la charge positive entre les deux atomes d'azote.

L'ion phosphoryl-1 méthyl-4 pyridinium est plus stable que l'ion phosphoryl pyridinium lui-même grâce au groupement méthyle faiblement donneur (16).

Tout récemment, Fersht et Jencks (21) ont étudié la réaction de l'anhydride acétique avec la pyridine, la méthyl-4, la diméthyl-3,4 et la méthoxy-4 pyridine. Ils ont mis en évidence, par spectrophotométrie U.V., la formation de leurs dérivés acétylés dont ils ont étudié l'hydrolyse et l'aminolyse. Nous reparlerons de ce travail dans la partie cinétique (Chap. III).



## 8. Plan de la thèse

En nous basant sur ces données bibliographiques, nous nous sommes proposé d'étudier la préparation, l'hydrolyse et l'aminolyse de quelques dérivés acylés d'amines hétérocycliques tertiaires dans lesquels peuvent exister des possibilités de stabilisation par délocalisation de la charge positive sur un deuxième centre électrodonneur. Nous nous sommes particulièrement intéressés à la série des N-alkyl imidazoles et à celle de pyridines portant des substituants donneurs en 2 et en 4 (méthoxy, hydroxy ou amino).

Dans une première partie, nous avons étudié la préparation et l'aminolyse de dérivés phosphorylés, acétylés, alcoxycarbonylés du N-méthylimidazole (Chap. I).

Dans une deuxième partie, nous avons fait une étude analogue des dérivés "acylés" des pyridines portant des groupements électrodonneurs (Chap. II).

Dans une troisième partie, nous avons comparé les vitesses d'hydrolyse des dérivés acétylés des deux séries d'amines tertiaires hétérocycliques précédentes (Chap. III).

Une partie des résultats obtenus a fait l'objet des publications suivantes :

1. Phosphorylation sélective de composés aminés en milieu aqueux, E.Jampel, M.Wakselman et M.Vilkas, Tetrahedron Letters, 1968, 3533.
2. Phosphorylated derivatives of hydroxy- and methoxy-pyridines, E.Guibé-Jampel and M.Wakselman, Chem. Com. 1969, 720.
3. Alcoxycarbonylation de composés aminés en milieu aqueux homogène, E.Guibé-Jampel, G.Bram et M.Vilkas, Tetrahedron Letters, 1969, 3541.
4. Pyridines phosphorylées II : aminopyridines, M.Wakselman et E.Guibé-Jampel, Tetrahedron Letters, 1970, 1521.
5. Isolement du chlorure d'acétyl-1 amino-4 pyridinium, M.Wakselman et E.Guibé-Jampel, Tetrahedron Letters, 1970, 4715.



6. Dérivés "acylés" du N-méthyl imidazole. I. E.Guibé-Jampel, M.Wakselman et M.Vilkas, Bull. Soc. Chim., sous presse.
7. A Water soluble tert-Butyloxycarbonylating Agent for Amines, E.Guibé-Jampel and M.Wakselman, Chem. Com., sous presse.
8. Brevet n° EN7042167 du 24.11.1970 pour : Réactif de blocage des amino-acides et son procédé de préparation, E.Guibé-Jampel et M.Wakselman, au nom de Commissariat à l'Energie Atomique.
9. Hydrolyse comparée des dérivés acétylés de N-alkyl imidazoles et d'amino-4 pyridines, E.Guibé-Jampel et M.Wakselman, Bull. Soc. Chim., sous presse.



## CHAPITRE I

### DERIVES "ACYLES" DU N-METHYL IMIDAZOLE

#### I.1. Introduction

Nous avons étudié les chlorures de phosphoryl-, acétyl- et alcoxycarbonyl-1 méthyl-3 imidazolium, leur préparation et leur aminolyse.

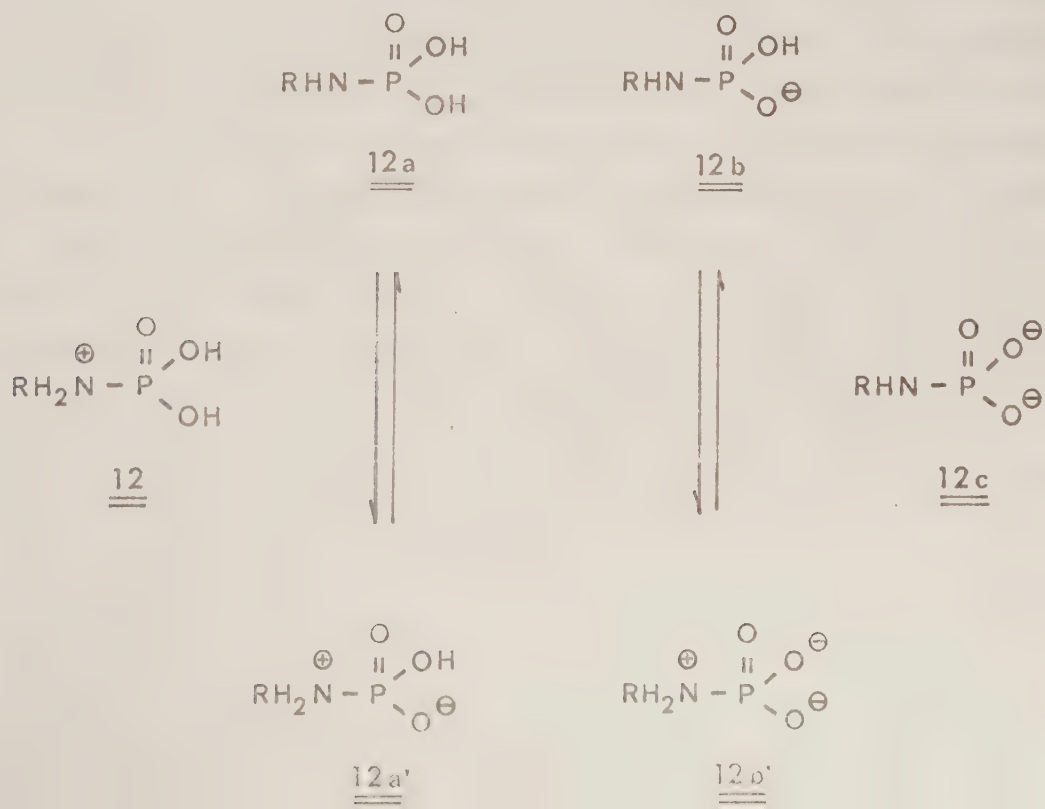
#### I.2. Phosphorylation

##### I.2.1. Bibliographie

Avant d'étudier la préparation et l'aminolyse des chlorures de phosphoryl-1 méthyl-3 imidazolium et de phosphoryl-1, diméthyl-2,3 imidazolium, nous allons examiner brièvement l'hydrolyse et les principales méthodes de préparation des monophosphoramides.

##### - Hydrolyse des monophosphoramides

L'hydrolyse des phosphoramides est très rapide en milieu acide. Elle a été étudiée en détail surtout dans le cas du monophosphoramide lui-même 12 (R=H : acide phosphoramidique) ( 16, 22-26).





Le dianon 12c est très stable. Le monoanion 12b existe entre pH 4 et 6,5 principalement sous la forme zwitterion 12b', s'hydrolyse lentement ( $k_{\text{obs}}$  à 39° = 0,52/h), et cette hydrolyse est catalysée par les amines tertiaires (16). L'acide phosphoramidique 12a s'hydrolyse un peu plus rapidement que le monoanion par l'intermédiaire de sa forme zwitterion 12a', et en milieu très acide la vitesse d'hydrolyse, qui met en jeu la forme protonée 12, est proportionnelle à  $\text{H}_0$  ou à  $\text{H}^+$ .

Dans le cas des N-aryl phosphoramides où le doublet de l'azote est partiellement délocalisé sur le noyau, l'azote devient moins basique que l'oxygène du groupement phosphate, les formes zwitterion réactives deviennent moins importantes et la protonation s'effectue plutôt sur l'oxygène (24) (27). Ceci explique pourquoi les N-aryl phosphoramides sont isolables sous la forme acide 12a alors que les N-alkyl phosphoramides ne sont stables qu'à l'état de sel 12b ou 12c.

#### - Préparation des monophosphoramides

Une revue complète des méthodes de phosphorylation a été faite par Sasse (6b). La plupart d'entre elles ne s'appliquent qu'à la synthèse des phosphoryl-arylamides isolables à l'état d'acides.

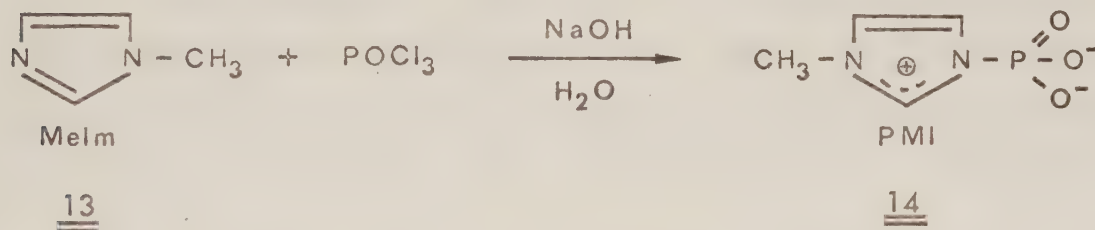
Certains N-alkyl-phosphoramides tels que les dérivés de la glycine et de la créatine ont été préparés par action directe de l'oxychlorure de phosphore en milieu basique. La saponification des diester-monoamides phosphoriques à 100° dans la baryte permet d'accéder aux sels de baryum des phosphoramides thermostables (28). L'hydrogénolyse de groupements protecteurs esters phényles ou benzyliques a également été décrite (29) ; mais parfois le phosphoramide obtenu est instable en raison de l'acidité du milieu et redonne l'amine de départ, de sorte que cette méthode a été proposée comme protection temporaire des groupements amines (30). L'hydrogénolyse des esters benzyliques en milieu alcalin a été proposée (28), mais n'est pas générale (31).



Comme nous l'avons déjà vu (page 5 ), Rosenberg (17) a mis au point une méthode de phosphorylation de groupements aminés par transphosphorylation au moyen du dérivé diphosphorylé de l'imidazole 7 (DPI). Ce réactif présente certains inconvénients. La solubilité du sous-produit de la réaction, le sel de baryum du N-phosphoryl-imidazole PIm 9, est voisine de celle du sel de baryum du phosphorylamide obtenu 8, ce qui provoque d'importantes difficultés de purification. De plus, le DPI se décompose spontanément dans les conditions de la réaction pour donner le N-phosphoryl imidazole 9 et des phosphates minéraux (eux aussi peu solubles dans l'eau).

### I.2.2. Chlorure de phosphoryl-1 méthyl-3 imidazolium

Pour éliminer les inconvénients de la méthode de Rosenberg, nous avons proposé comme agent phosphorylant le chlorure de phosphoryl-1 méthyl-3 imidazolium (PMI) 13. Jencks avait déjà étudié son hydrolyse (voir page 6 ). Nous avons réussi à l'isoler et à le purifier.



Le remplacement du second groupement phosphoryle par le méthyle permet d'obtenir un produit cinq fois moins sensible à l'hydrolyse que le DPI (le  $t_{1/2}$  d'hydrolyse de PMI donné par Jencks est de 9,6 h. et celui calculé à partir des données de Séverin (32) pour le DPI est d'environ 2 h. En même temps, ses propriétés physiques sont plus intéressantes. Par exemple, son sel de baryum est directement soluble dans l'eau. La réaction avec les amines donne comme sous-produit le N-méthyl imidazole, facilement séparable des sels de baryum du phosphoramide obtenu 8.

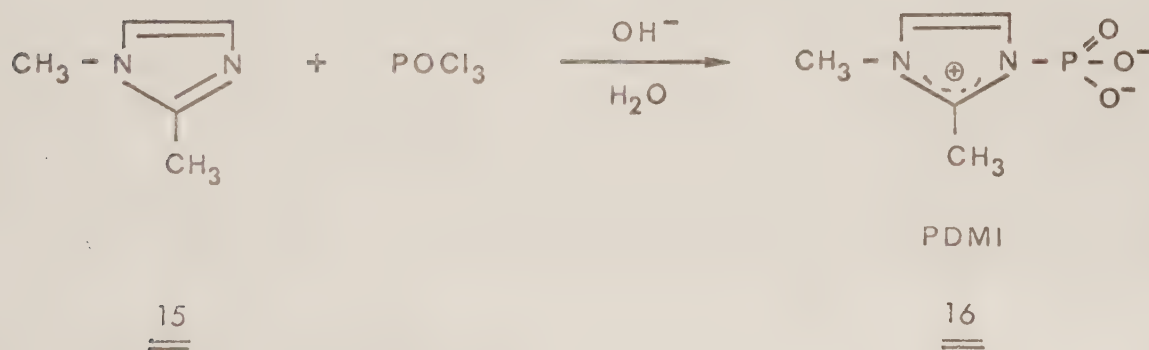




Le PMI nous a permis de préparer des phosphoramides dont une grande partie sont des produits nouveaux, et dont certains étaient inaccessibles par les méthodes connues.

### I.2.3. Chlorure de phosphoryl-1 diméthyl-2,3 imidazolium

Parallèlement aux essais faits avec le méthyl-1 imidazole, nous avons synthétisé et employé comme agent phosphorylant les dérivés du diméthyl-1,2 imidazole. Le chlorure de phosphoryl-1 diméthyl-2,3 imidazolium (PDMI) s'hydrolyse encore plus lentement que le PMI par suite de la plus grande basicité du groupement partant (pK du diméthyl imidazole = 8,1 au lieu de 7,2 pour le méthyl imidazole). Il donne parfois des rendements supérieurs en phosphoramide. Mais la séparation du produit d'avec l'excès du réactif n'ayant pas réagi et ne s'étant pas hydrolysé spontanément est plus difficile que dans le cas du PMI.





#### I.2.4. Résultats

- Préparation des chlorures de N-phosphoryl N'-méthylimidazolium (PMI) 14 et de phosphoryl-1 diméthyl-2,2 imidazolium (PDMI) 16

A pH 11-12 maintenu constant par addition de soude, l'oxychlorure de phosphore réagit à froid avec le méthyl-1 imidazole ou le diméthyl-1,2 imidazole. Par échange de cations au moyen du chlorure de baryum et précipitation à l'alcool, on obtient les sels de baryum du PMI et du PDMI qui se conservent au dessiccateur pendant plusieurs mois. Les sels de sodium ou de lithium du PMI ou du PDMI ont été préparés extemporanément au moyen d'une résine échangeuse de cations.

- Transphosphorylations - Préparation sélective de monophosphoramides en milieu aqueux

Les réactions de transphosphorylation s'effectuent dans l'eau en milieu alcalin, soit à 60° pendant 1/2 h, soit à 25° pendant 24 h. dans le cas des phosphoramides thermolabiles. L'addition d'alcool provoquant la précipitation des sels de baryum du PMI ou du PDMI, leurs sels de sodium ou de lithium ont été employés pour phosphoryler les amines insolubles dans l'eau mais solubles dans des mélanges hydro-alcooliques.

##### a) Amines aliphatiques

Un léger excès d'amine suffit à maintenir le pH à 11 et l'addition de soude n'est pas nécessaire à la réaction. En ajoutant une solution aqueuse du sel de baryum du PMI à une solution aqueuse d'amine, le sel de baryum du phosphoramide obtenu précipite soit spontanément, soit par addition d'un volume égal d'alcool. Les amines aliphatiques primaires (isopropylamine, cyclohexylamine) ou secondaires (diméthyl amine, morpholine, pyrrolidine, aziridine) donnent ainsi des dérivés monophosphorylés.

##### b) Amines aromatiques

Avec les amines aromatiques peu nucléophiles telles que l'aniline, nous n'avons pas pu isoler de phosphoramides en employant le PMI ou le PDMI.

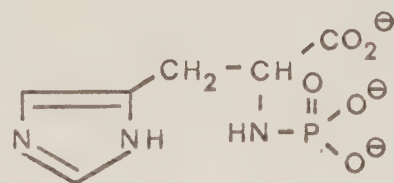


c) Amino-alcools

Les amino-alcools employés (éthanolamine, amino-2 méthyl-2 propanediol-1,3, amino-1 propanediol-2,3) sont suffisamment basiques pour qu'un léger excès d'amine maintienne le pH alcalin. Les fonctions amine sont monophosphorylées, les fonctions alcool ne réagissent pas. Cette remarquable sélectivité a permis d'isoler, entre autres, pour la première fois la N-phosphoryl éthanolamine.

d) Aminoacides

A pH 11 les aminoacides étudiés : glycine, sérine,  $\alpha$ -carbobenzoxyllysine et histidine donnent des monophosphoramides. Les groupements carboxyle, hydroxyle ou imidazole ne réagissent pas. En particulier le dérivé monophosphorylé de l'histidine est différent, en chromatographie sur couche mince, de la phosphoryl-3 histidine obtenue par la méthode de Boyer (33) et nous lui avons attribué la structure N -phosphoryl histidine 39, étayée par le déplacement du signal RMN dû au proton en  $\alpha$  du carboxyle vers les champs faibles par rapport à l'histidine de départ (voir tableau et partie expérimentale).



39

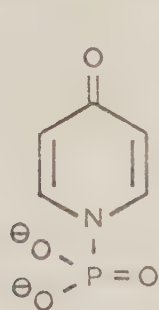
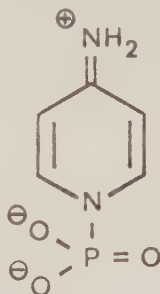
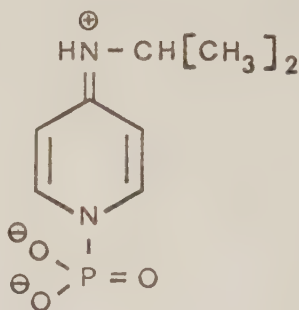
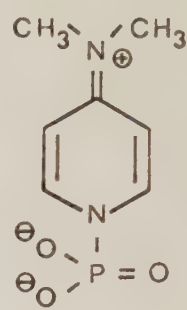
e) Pyridines substituées

Nous avons préparé certains chlorures de N-phosphoryl pyridinium stables, substitués sur le noyau, par phosphorylation par  $\text{POCl}_3$  d'hydroxy- ou d'amino-pyridines, mais leur purification est parfois difficile (voir page 47 ).



Une transphosphorylation au moyen du PMI ou du PDMI est souvent plus aisée et les rendements obtenus sont plus élevés. A pH 11 en présence de soude l'hydroxy-4 pyridine donne la phosphoryl-1 pyridone-4 54.

En employant un léger excès d'amine, l'amino-4 pyridine et la diméthylamino-4 pyridine conduisent aux chlorures de phosphoryl-1 pyridonimmonium-4 57 et de phosphoryl-1 N, N-diméthyl pyridonimmonium 64. L'isopropylamino-4 pyridine insoluble dans l'eau a été phosphorylée par le sel de sodium du PMI dans un mélange hydro-alcoolique pour donner le chlorure de phosphoryl-1 N-isopropyl pyridonimmonium 62.

54576264

L'ensemble de ces résultats est résumé dans le tableau.



| Amine RR'NH                      | Température °C | Durée de la réaction (heure) | Réactif PDI Rdt % | utilisé PDMI Rdt % | Produit obtenu | Solubilité | N/P c) | RMN (ppm) | PNCH J(Hz) |
|----------------------------------|----------------|------------------------------|-------------------|--------------------|----------------|------------|--------|-----------|------------|
| ammoniaque                       | 60             | 1                            | 75                |                    |                |            | 0,45   | 3,11      | 8,         |
| isopropylamine                   | 40             | 0,5                          | 73                |                    |                | b)         | 0,45   | 2,78      | 10,        |
| cyclohexylamine                  | 60             | 0,5                          | 75                |                    |                | b)         | 0,45   | 2,37      | 5,         |
| diméthylamine                    | 40             | 0,5                          | 95                |                    |                | a)         | 0,46   | 2,82      | 7,         |
| morpholine                       | 40             | 1                            | 60                | 70                 |                | a)         | 0,41   | 3,3       | 9          |
| glycine                          | 60             | 0,5                          | 75                |                    |                | a)         | 0,46   | 3,60      |            |
| sérine                           | 25             | 24                           | 65                |                    |                | b)         | 0,39   | 2,82      |            |
| éthanolamine                     | 60             | 0,5                          | 95                |                    |                | a)         | 0,48   | 2,76      |            |
| amino-2 méthyl-2 propanediol-1,3 | 25             | 24                           | 45                |                    |                | b)         | 0,44   | 1,77      | 11         |
| amino-1 propanediol-2,3          | 25             | 24                           | 47                |                    |                | a)         | 0,45   | 2,96      |            |
| aciridine                        | 25             | 24                           | 45                | 45                 |                | a)         | 0,58   | 2,65      |            |
| pyrrolidine                      | 40             | 0,5                          | 95                | 95                 |                | a)         | 0,43   | 4,20      |            |
| α-Z-lysine                       | 25             | 24                           | 40                |                    |                | a)         | 0,89   | 8,1       |            |
| histidine                        | 60             | 1                            | 50                |                    |                | a)         | 1,4    | 8,5       |            |
| hydroxy-4 pyridine               | 60             | 1                            | 40                | 60                 |                | a)         | 0,45   | 8,6       |            |
| amino-4 pyridine                 | 60             | 1                            | 40                | 60                 |                | a)         | 0,89   | 8,75      |            |
| isopropylamino-4 pyridine        | 60             | 1                            | 90                |                    |                | b)         | 0,89   |           |            |
| diméthylamino-4 pyridine         | 40             | 1                            | 40                |                    |                | a)         |        |           |            |

a) sel de baryum soluble dans l'eau, insoluble dans le mélange eau-éthanol (1:2)

b) sel de baryum insoluble dans l'eau

c) rapports N/P théoriques pour les dérivés monoaminés monophosphorylés : 0,45  
diaminés monophosphorylés : 0,90  
triaminés monophosphorylés : 1,39



I.2.5. Partie expérimentale- Préparation du chlorure de N-phosphoryl N'-méthyl imidazolium (PMI)

A une solution, agitée et refroidie dans la glace, de 8,2 g (0,1 mole) de N-méthyl imidazole dans 20 ml d'eau, on ajoute simultanément et progressivement 15 ml de  $\text{POCl}_3$  et 30 g de soude dissoute dans 300 ml d'eau de façon à maintenir le pH entre 11 et 12, et la température inférieure à  $12^\circ$ . L'addition terminée (en une demi-heure environ), on ajoute 20 g de  $\text{BaCl}_2$  et on essore le phosphate de baryum. Celui-ci est lavé avec un peu d'eau qui est jointe au filtrat. On ajoute une deuxième portion de 20 g de  $\text{BaCl}_2^*$ , essore, lave à l'eau et précipite le sel de PMI par addition au filtrat d'un volume double d'éthanol. Le produit est purifié par redissolution dans l'eau, filtration et précipitation par l'éthanol. Rendement : 75%.

Les sels de sodium et de lithium de PMI ont été obtenus extemporanément par échange du  $\text{Ba}^{++}$  sur résine échangeuse d'ions Dowex 50 standard forme  $\text{Na}^+$  ou  $\text{Li}^+$  20-50 mesh. 3,53 g de PMI dissous dans 10 ml d'eau ont été agités pendant 15 minutes avec 10 g environ de la résine, qui est ensuite éliminée par filtration sur un verre fritté.



Analyse élémentaire :

|        | C     | H    | N    | P    | Cl    | Ba    |
|--------|-------|------|------|------|-------|-------|
| Cal.   | 13,65 | 2,30 | 7,96 | 8,82 | 10,07 | 39,02 |
| Trouvé | 13,52 | 2,68 | 7,80 | 8,78 | 10,03 | 39    |
|        | 13,68 | 2,82 | 7,49 | 8,86 | 9,90  |       |

RMN  $\delta$   $\text{D}_2\text{O}$  en ppm : 3,82 (s, 3,  $\text{CH}_3$ ) 7,35 (m, 2, H-4 et 5) 8,45 (m, 1, H-2)

IR (Nujol): noyau 1675, 1620, 1565 ; P-N(C) 680 ; P-N-C 1015 ; (P)N-C et P=O 1100-1200  $\text{cm}^{-1}$ .

UV  $\lambda$  max ( $\text{H}_2\text{O}$ ) : 211 nm.

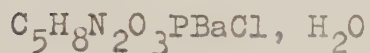
\* Cette double opération a pour but d'éviter la baisse de rendement consécutive à l'entraînement du sel de baryum de PMI par adsorption à la surface d'un précipité trop important de phosphate de baryum.



- Préparation du chlorure de phosphoryl-1 diméthyl-2,3  
imidazolium (PDMI) 16

Même méthode que pour le PMI en employant 9,8 g (0,1 mole) de diméthyl-2,3 imidazole.

Rendement : 90%. Produit bien soluble dans l'eau.



Analyse élémentaire :

|        | C     | H    | N    | Cl    | P    |
|--------|-------|------|------|-------|------|
| Cal.   | 16,30 | 2,72 | 7,63 | 9,66  | 8,46 |
| Trouvé | 15,53 | 3,02 | 7,58 | 10,09 | 8,55 |
|        | 15,48 | 3,17 | 7,78 | 9,97  | 8,43 |

RMN  $\delta$   $\text{D}_2\text{O}$  : 2,61 (s, 3,  $\text{CH}_3$ -C) 3,68 (s, 3,  $\text{CH}_3$ -N) 7,2 (m, 2, H-4 et 5)

IR (Nujol) : noyau 1665, 1620, 1580 ; P-N(C) 675 ; P-N-C 1000 ; (P)N-C et P=O 1100-1200  $\text{cm}^{-1}$ .

- Réaction de PMI 14 ou PDMI 16 avec les amines

a) Amine soluble dans l'eau

Une solution de 3,53 g (0,01 mole) de PMI ou de 3,67 g (0,01 mole) de PDMI dans 20 ml d'eau est ajoutée à une solution de 0,011 mole d'amine dans 10 ml d'eau. Dans le cas des amino-acides, on utilise leur sel de sodium. Dans la réaction avec la p-hydroxypyridine, le pH est ajusté à 11 avec une solution 0,1 N de soude. Le mélange réactionnel est chauffé à 40-60° pendant 30 minutes à 1 heure suivant le cas. Pour les phosphoramides instables à cette température, le mélange est laissé 24 heures à la température ambiante. Les phosphoramides insolubles dans l'eau précipitent dans ces conditions. Ils sont isolés par filtration et lavés à l'eau froide et à l'éthanol. Les phosphoramides solubles dans l'eau sont précipités par addition de 60 ml d'éthanol et filtrés. Ils sont purifiés par redissolution dans l'eau et re-précipitation à l'alcool.



b) Amine insoluble dans l'eau

Ex : isopropylamino-4 pyridine.

0,137 g d'isopropylamino-4 pyridine sont dissous dans 3 ml d'éthanol et ajoutés à une solution de 0,01 mole de sel de sodium de PMI dans 10 ml d'eau. Le mélange réactionnel est chauffé à 40° pendant 2 heures. Après refroidissement, on y ajoute 0,24 g de chlorure de baryum, on filtre et on précipite le produit par addition de 20 ml d'éthanol dans le filtrat.

Pour obtenir le sel de lithium du phosphoramide, on utilise le sel de lithium de PMI. Le produit de réaction est isolé par addition de 5 volumes d'éthanol.

c) Ammoniaque

Le phosphoramide lui-même (PA) a été préparé par réaction de l'ammoniaque avec le sel de sodium du PMI en employant un mode opératoire analogue à celui décrit par Rosenberg pour le DPI (17).

- Identification des produits obtenusAnalyses élémentaires

Les analyses élémentaires de ces produits sont rarement exactes, d'une part parce que les sels de baryum ont une mauvaise combustion et, d'autre part, parce que les phosphoramides cristallisent avec une ou plusieurs molécules d'eau. Nous avons indiqué dans le tableau uniquement le rapport P/N qui, en général, est en bon accord avec la théorie. L'analyse spectrométrique (IR, RMN) ne laisse subsister aucun doute sur les structures des phosphoramides obtenus.

Chromatographie sur couche mincePlaques et éluants

Nous avons employé les plaques préparées de cellulose Kodak, réf.6064. Eluant : solution aqueuse 0,1 M de carbonate de potassium-éthanol (3,5 : 6,5).



Révélateur

- 1) réactif molybdique (34) (5 ml  $\text{HClO}_4$  60%, 10 ml  $\text{HCl}$  1M, 1 g de molybdate d'ammonium dissous dans 25 ml d'eau, 60 ml d'eau).
- 2) a) acide acétique à 2%  
b) ninhydrine (Merck)

Les phosphoramides ont été identifiés de la façon suivante. La vaporisation de réactif molybdique permet de déceler les composés phosphorés. Sur une plaque parallèle, une première vaporisation d'acide acétique à 2% hydrolyse le phosphoramide et l'amine libérée est révélée par la ninhydrine. Cette double révélation permet de localiser les phosphoramides et de déterminer leur pureté. Par ailleurs, les phosphoramides ont été hydrolysés indépendamment par  $\text{HCl}$  1N, et l'hydrolysât chromatographié en employant comme témoins l'amine de départ et l'acide orthophosphorique.

Ainsi, alors que l'histidine elle-même a un  $R_f$  de 0,55 et la phosphoryl-3 histidine (33) un  $R_f$  de 0,21, le dérivé phosphorylé 39 obtenu par action du PMI sur l'histidine à pH 11 a un  $R_f$  de 0,40.

RMN

Tous les phosphoramides obtenus ont été identifiés par les spectres RMN de leurs sels de sodium après échange de cations dans l'eau lourde, avec l'acétonitrile comme référence interne. Les déplacements chimiques du proton porté par le carbone le plus proche du phosphore ont été indiqués dans le tableau ainsi que, dans les cas où cela a été possible, la constante de couplage  $J^4_{\text{CHNP}}$  de ces protons.

Ainsi, le déplacement de l'hydrogène  $\alpha$  de l'histidine de 3,85 à 4,20 par phosphorylation permet d'attribuer la structure 39 au produit obtenu. Une phosphorylation éventuelle sur un azote du noyau imidazole n'aurait pas modifié profondément le déplacement de ce proton.



IR

Les sels de baryum des phosphoramides, pris en suspension dans le nujol, donnent dans la plupart des cas des spectres IR mal résolus. Nous avons observé dans tous les spectres les bandes suivantes analogues à celles décrites par Corbridge (35) :

P-N(C)  $700^{\pm 20}$  ; (P)N-C  $1000^{\pm 20}$  ; P-N-C et O=P-N massif  $1050 - 1150 \text{ cm}^{-1}$ .

Pour les amines primaires, on observe en outre deux bandes faibles et larges : (P)N-H 1580 et 1650, et un massif à 3100 - 3500 : (P)N-H(R), autres NH et OH de la molécule, liaison hydrogène  $\begin{array}{c} \text{N}-\text{P} \\ \parallel \\ \text{H}-\text{O} \end{array}$  et eau de cristallisation.

Le spectre IR du phosphoramide (PA) est identique à celui du phosphoramide préparé par la méthode de Stockes (36).

### I.3. Alcoxycarbonylation et acylation

#### I.3.1. Préparation des chlorures d'alcoxycarbonyl-1 méthyl-3 imidazolium et d'acyl-1 méthyl-3 imidazolium

Nous avons utilisé deux méthodes pour synthétiser les dérivés acylés ou alcoxycarbonylés du N-méthyl imidazole 13.

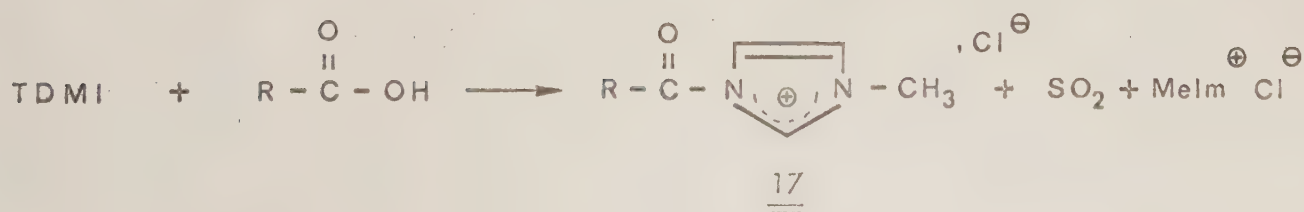
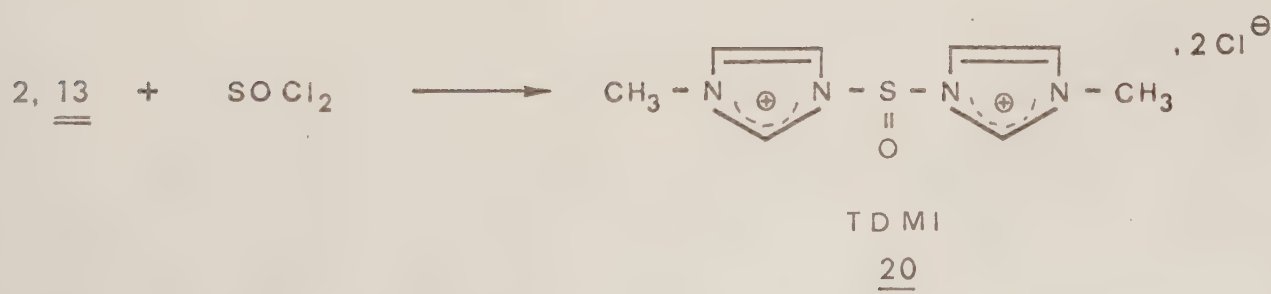
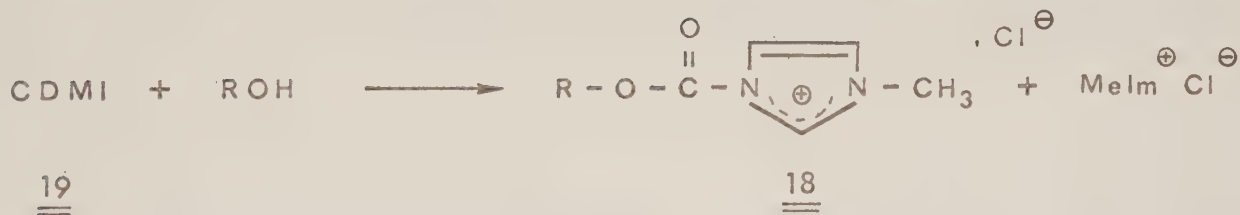
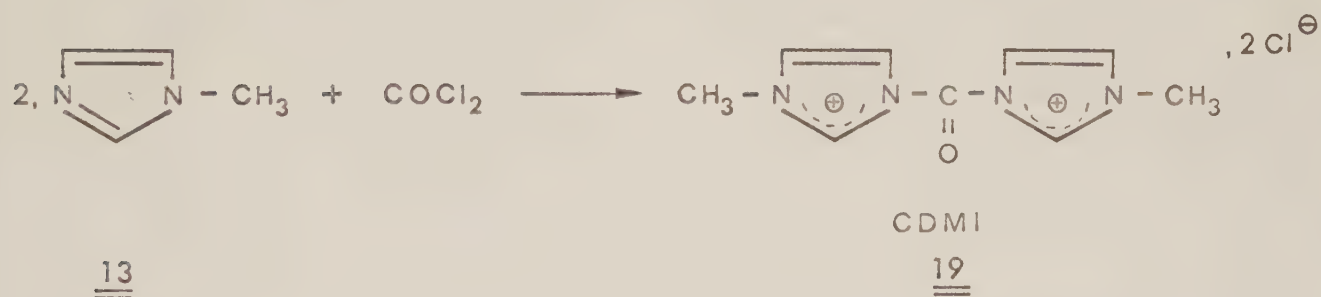
- Méthode A : Action d'un chlorure d'acide ou d'un chlorocarbonate sur le N-méthyl imidazole.





Wolfenden et Jencks (15) ont préparé le chlorure d'acétyl-1 méthyl-3 imidazolium 10 par action du chlorure d'acétyle sur le méthyl imidazole en milieu anhydre (voir page 6 ).

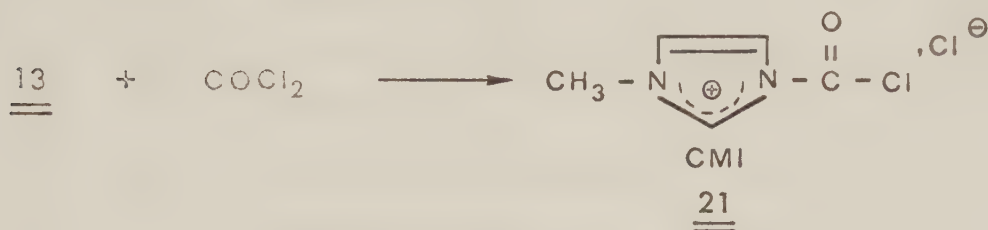
- Méthode B : Nous avons préparé le chlorure de carbonyl-1,1' diméthyl-3,3' diimidazolium (CDMI) et le dérivé soufré correspondant, le chlorure de thionyl-1,1' diméthyl-3,3' diimidazolium (TDMI), par action respectivement de  $\text{COCl}_2$  et  $\text{SOCl}_2$  sur le N-méthyl imidazole. Nous les avons utilisés dans la synthèse des chlorures de l'alcoxycarbonyl-1 méthyl-3 imidazolium 18 et de l'acyl-1 méthyl-3 imidazolium 17 en les faisant réagir avec un alcool ou un acide.





Cette méthode B est l'adaptation au N-méthyl imidazole de la méthode de Staab de synthèse des azolides (9).

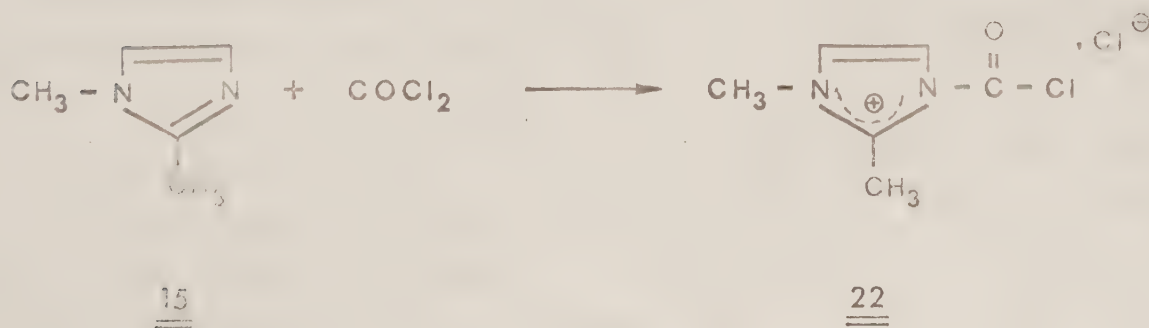
Nous avons également préparé et utilisé dans la synthèse de l'alcoxycarbonyl-1 méthyl-3 imidazolium un dérivé plus réactif que le CDMI : le chlorure de chlorocarbonyl-1 méthyl-3 imidazolium, CMI.\*



La méthode A est plus rapide et plus commode. Elle donne dans la plupart des cas des rendements quantitatifs.

La méthode B devient intéressante quand le chlorure d'acide ou le chlorocarbonate est instable ou difficilement accessible, par exemple le chlorocarbonate de t-butyle ou les chlorures des acides aminés. Elle peut être également utilisée dans la synthèse du benzyloxycarbonyl-1 méthyl-3 imidazolium pour éliminer l'emploi du chlorocarbonate qui se conserve mal.

\* Le composé analogue préparé à partir du diméthyl-1,2 imidazole a également été employé.





### I.3.2. Alcooxycarbonylation

Nous avons ainsi synthétisé (voir tableau 1) quelques chlorures d'alcooxycarbonyl-1 méthyl-3 imidazolium 18, qui sont des dérivés d'esters de l'acide carbonique, activés par le N-méthyl imidazole.

Tableau 1

| Produits  | Dérivés de<br>N-méthyl imidazole | R                 | Rdt de la<br>synthèse | F °C  |
|-----------|----------------------------------|-------------------|-----------------------|-------|
| <u>23</u> | carboéthoxy                      | $C_2H_5$          | a)                    | 76-7  |
| <u>24</u> | isopropyloxycarbonyl             | $(CH_3)_2CH$      | a)                    | 106-8 |
| <u>25</u> | isobutyloxycarbonyl              | $(CH_3)_2CH CH_2$ | a)                    | 88-91 |
| <u>26</u> | t-butyloxycarbonyl               | $(CH_3)_3C$       | 20 % b)               | -     |
| <u>27</u> | benzyloxycarbonyl                | $C_6H_5CH_2$      | a)                    | 87-9  |

a) rendement quantitatif

b) dosage par RMN au bout de 30 mn.

Les composés obtenus sont des solides hygroscopiques mais relativement stables à l'abri de l'humidité. En milieu aqueux, à la température ambiante et au voisinage de la neutralité, ils se sont révélés des agents d'alcooxycarbonylation des composés aminés plus efficaces et plus sélectifs que le chlorocarbonate.

En particulier le chlorure de benzyloxycarbonyl-1 méthyl-3 imidazolium ( $R = C_6H_5CH_2$ ) 27 (CboMI) permet de préparer facilement les dérivés N-benzyloxycarbonylés des aminoacides très utilisés en synthèse peptidique. (voir tableau 2)

Il est parfaitement soluble dans l'eau et son demi-temps d'hydrolyse est de 28 mn à 25° (pH 5,5), tandis que l'aminolyse bien plus rapide est déjà terminée au bout de quelques minutes. Le CboMI permet d'accéder aux dérivés bloqués des aminoacides rapidement, avec un bon rendement, dans des conditions très douces et sans blocage préalable des groupements hydroxyle et carboxyle.



Il réagit sélectivement sur le centre le plus nucléophile du substrat. Le CboMI, avec une quantité équimolaire d'histidine, donne uniquement l'Im-carbobenzoxyméthylhistidine ; avec la lysine, l'ε-N-carbobenzoxyméthyllysine (ce qui permet d'éviter le passage par le sel de cuivre (8)). La cystidine donne le dérivé S-carbobenzoxyméthylcystidine.



27

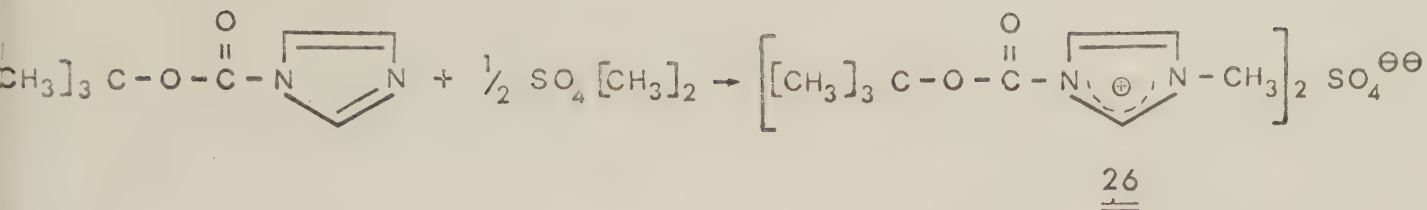
Tableau 2

| Aminoacide  | Position de la substitution | Rdt % |
|-------------|-----------------------------|-------|
| Glycine Na  |                             | a)    |
| L lysine    | ε NH <sub>2</sub>           | 60    |
| L histidine | Im NH <sub>2</sub>          | a)    |
| L cysteine  | SH                          | 80    |
| L serine Na | α NH <sub>2</sub>           | a)    |

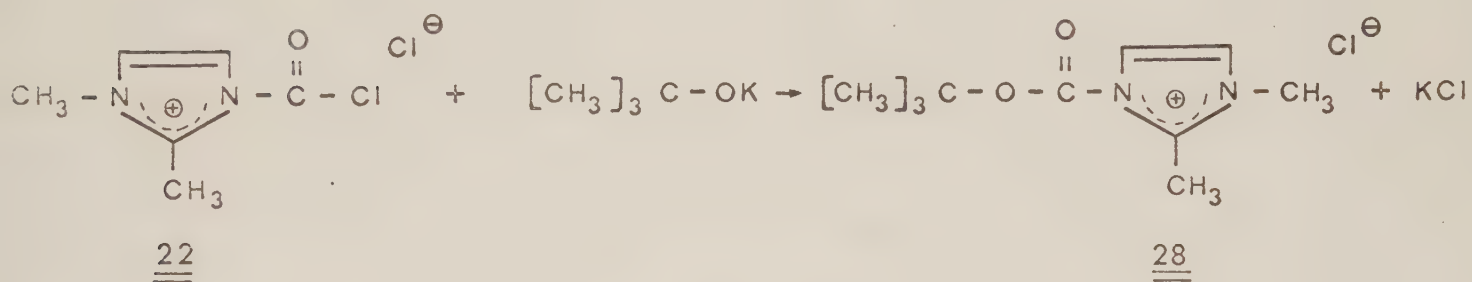
a) Rendement quantitatif

Nous avons également essayé de préparer des sels de t-butyloxycarbonyl-1 méthyl-3 imidazolium, en raison de la grande importance du groupement bloquant temporaire t-butyloxycarbonyl en synthèse peptidique. Plusieurs méthodes de préparation ont été essayées : la synthèse directe à partir du chlorocarbonate de t-butyle et du N-méthyl imidazole, à partir du CMI ou CDMI et divers t-butyloxycarbonyl, et enfin en méthylant par IMe ou SO<sub>4</sub>Me<sub>2</sub> le t-butyloxycarbonyl imidazole (décrit par Staab (9) et Klee (37)).





Aucune de ces méthodes ne nous a permis d'obtenir le t-butyloxycarbonyl-1 méthyl-3 imidazolium avec un bon rendement. Ce produit, dont on constate la formation à 0° (précipitation), est instable et se décompose spontanément. Le rendement global de sa synthèse et de son aminolyse ne dépasse pas 10%. Le remplacement du CMI par le chlorure de chlorocarboxy-1 diméthyl-2,3 imidazolium 22 n'a pas amélioré le rendement.

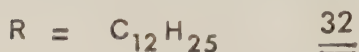
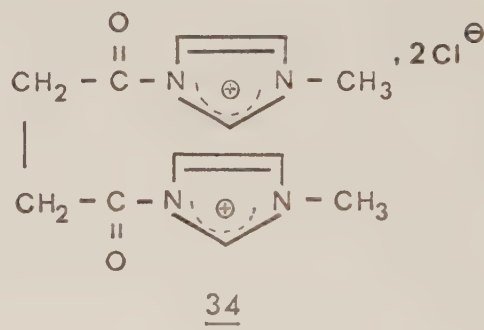


Nous verrons plus loin que, dans ce cas, l'activation par la diméthylamino-4 pyridine nous a permis d'obtenir le résultat cherché, c'est-à-dire un réactif de t-butyloxycarbonylation soluble dans l'eau, actif et néanmoins manipulable sans précautions particulières.

### I.3.3. Acylation

Parallèlement à l'alcooxycarbonylation des amines, nous avons mis au point une méthode d'acylation des composés aminés par les chlorures d'acyl-1 méthyl-3 imidazolium. Nous avons synthétisé les chlorures d'acétyl-, isobutyl-, benzoyl-, heptanoyl-, lauryl-1 méthyl-3 imidazolium.

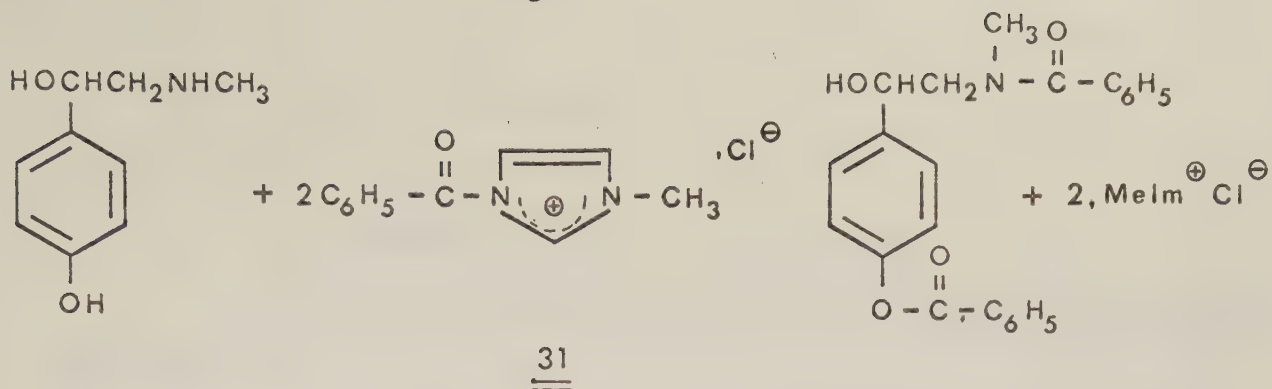


CN1C=NC(=C1)C(=O)c2ccccc2.CN1C=NC(=C1)C(=O)c2ccccc2.Cl[Cl]
$$\begin{array}{c}
 \text{O} \\
 \parallel \\
 \text{R} - \text{C} - \text{N}^+ \text{---} \text{N} - \text{CH}_3 \\
 \text{17}
 \end{array}
 + \text{Cl}^- + \text{R}'\text{NH}_2 \xrightarrow{\text{H}_2\text{O}} \text{R}'\text{NHC}(=\text{O})\text{R} + \text{Melm}^+ \text{Cl}^-$$

$$\begin{array}{c}
 \text{O} \\
 \parallel \\
 \text{ArOC} - \text{R}
 \end{array}
 + \text{Melm}^+ \text{Cl}^-$$

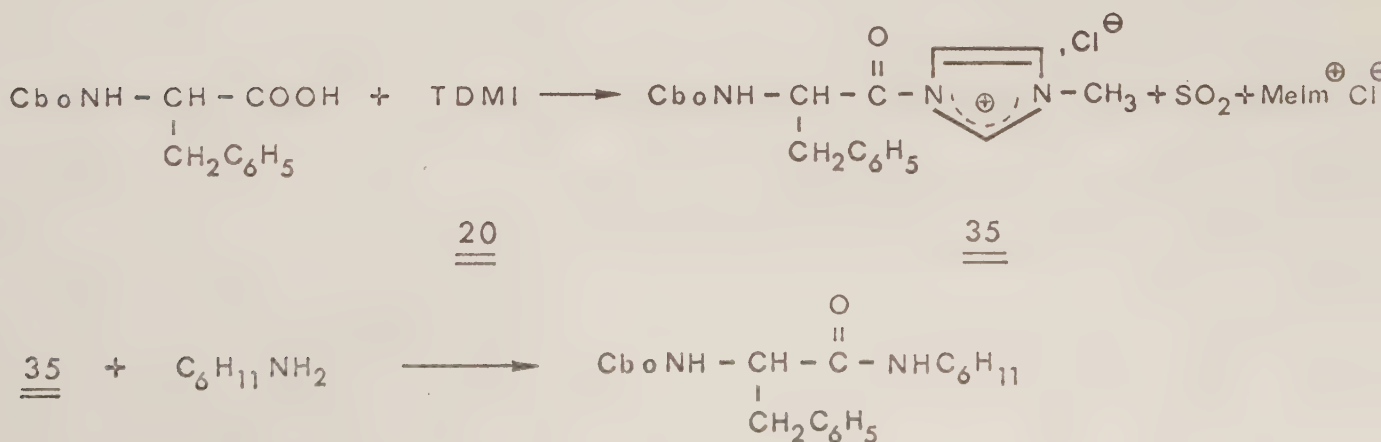
Le réactif ne réagit pas dans ces conditions avec les alcools.  
Par exemple, le sympathol conduit uniquement au dérivé dibenzoylé  
sur les fonctions phénol et amine.





Le remplacement d'un chlorure d'acide ou d'un anhydride par un chlorure d'acyl-1 méthyl-3 imidazolium permet, dans la plupart des cas, de raccourcir considérablement le temps de la réaction et donne généralement de bons rendements. Cette méthode devient intéressante, surtout dans le cas des acides aliphatiques longs, où la méthode de Schotten-Baumann est peu commode. Comme dans l'alcooxycarbonylation, le milieu réactionnel est homogène. Aucune acidité ne se libère dans la réaction. Elle est très rapide à la température ambiante. Dans le cas d'acides dont le chlorure est peu accessible, on utilise le N-méthyl imidazole activé par le chlorure de thionyle (TDMI). TDMI réagit avec un acide pour donner le chlorure d'acyl-1 méthyl-3 imidazolium.

Cette réaction peut être appliquée aux acides aminés (à fonction amine bloquée) et permet d'effectuer les couplages des aminoacides dans l'eau en milieu homogène. Par exemple, le N-carbobenzoxypénylalanine donne le chlorure de N-carbobenzoxypénylalanine-1 méthyl-3 imidazolium qui réagit avec la cyclohexylamine avec un rendement global de 72% en amide.





I.3.4. Partie expérimentaleAlcoxycarbonylation. Méthode APréparation des chlorures d'alcoxycarbonyl-1 méthyl-3 imidazolium 18

A 0,01 mole (0,82 ml) de N-méthyl imidazole dans 30 ml d'éther, agité et refroidi à 0°, est ajoutée une solution de 0,01 mole de chlorocarbonate d'alkyle dans 20 ml d'éther. Après 10 minutes d'agitation, le précipité est filtré et lavé à l'éther. Le produit est recristallisé dans un mélange d'acétonitrile et d'éther.

Le rendement et les points de fusion des produits obtenus sont portés dans le tableau 1. Les produits sont caractérisés par leurs spectres RMN : tableau 3.

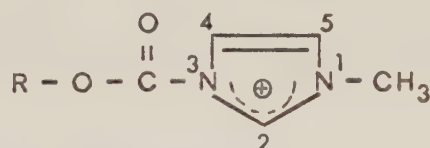
18

Tableau 3

| Produits  | R                                                  | $\delta$ en ppm, H |   |                 |   |                               |   |                 |   |                 |   |                 |   |
|-----------|----------------------------------------------------|--------------------|---|-----------------|---|-------------------------------|---|-----------------|---|-----------------|---|-----------------|---|
|           |                                                    | 4,5 <sup>a)</sup>  | H | 2 <sup>a)</sup> | H | CH <sub>3</sub> <sup>a)</sup> | H | 1 <sup>a)</sup> | H | 2 <sup>a)</sup> | H | 3 <sup>a)</sup> | H |
| <u>23</u> | CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub>                    | 7,90               | 2 | 10,30           | 2 | 4,15                          | 3 | 4,55            | 2 | 1,45            | 3 |                 |   |
| <u>24</u> | (CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CH                 | 8,00               | 2 | 10,10           | 2 | 4,00                          | 3 | 5,16            | 1 | 1,40            | 6 |                 |   |
| <u>25</u> | (CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CH CH <sub>2</sub> | 8,14               | 2 | 10,34           | 2 | 4,10                          | 3 | 4,28            | 2 | 2,00            | 1 | 1,02            | 6 |
| <u>26</u> | (CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> C                  | 7,95               | 2 | 9,70            | 2 | 4,00                          | 3 |                 |   | 1,65            | 9 |                 |   |
| <u>27</u> | C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> CH <sub>2</sub>      | 7,90               | 2 | 10,16           | 2 | 4,10                          | 3 | 5,60            | 2 | 7,50            | 5 |                 |   |

a) position des protons

H : nombre de protons



### . Méthode B

#### Préparation de CMI 21 et du chlorure de chlorocarbonyl-1 diméthyl-2,3 imidazolium 22

0,1 mole (10,9 g) de phosgène est dissous dans 100 ml d'éther (pendant environ 40 mn). 0,05 mole (4,1 ml) de N-méthyl imidazole ou 4,8 g de diméthyl-1,2 imidazole dans 20 ml d'éther sont ajoutés à cette solution, refroidis à 0° et énergiquement agités. L'addition terminée, l'excès de phosgène est éliminé en faisant passer un courant d'air sec (pendant environ 15 mn). Le précipité est filtré et lavé à l'éther.

Les spectres RMN de ces produits présentent les caractéristiques suivantes :

Chlorure de chlorocarbonyl-1 diméthyl-2,3 imidazolium :  $\delta$  = 3,75 (3H, CH<sub>3</sub>-3) ; 2,60 (3H, CH<sub>3</sub>-2) ; 7,65 (2H, CH-4 et 5)

CMI :  $\delta$  = 3,90 (3H, CH<sub>3</sub>-3) ; 7,70 (2H, CH-4 et 5) ; 9,50 (1H, CH-1)

#### Préparation de CDMI 19

Une solution de 5 g de phosgène dans 150 ml de benzène sec est ajoutée à 8,2 ml de N-méthyl imidazole dans 150 ml de benzène. Le précipité de CDMI est filtré à l'abri de l'humidité.

#### Préparation des chlorures d'alcoxycarbonyl-1 méthyl-3 imidazolium et alcoxycarbonyl-1 diméthyl-2,3 imidazolium

0,05 mole des produits 21 ou 22 ou 19 sont dissous dans 30 ml d'acétonitrile ; on y ajoute une solution d'alcool dans l'acétonitrile (dans le cas de l'alcool t-butylique, on utilise la suspension de t-butyrate de potassium dans l'acétonitrile). Les chlorures d'alcoxycarbonyl-1 méthyl-3 imidazolium ou le chlorure de t-butyloxycarbonyl-1 diméthyl-2,3 imidazolium 28 sont précipités par addition d'éther. Ils peuvent être purifiés par recristallisation dans le mélange acétonitrile-éther et ils sont identiques à ceux obtenus par la méthode A.

Le spectre RMN du chlorure de t-butyloxycarbonyl-1 diméthyl-2,3 imidazolium 28 présente les caractéristiques suivantes :  $\delta$  = 1,62 (9H, CH<sub>3</sub>-2') ; 2,84 (3H, CH<sub>3</sub>-2) ; 3,94 (3H, CH<sub>3</sub>-3) ; 7,4 (2H, CH-4 et 5).



Préparation du sulfate de t-butyloxycarbonyl-1 méthyl-3 imidazolium 26

A une solution de 0,1 mole (13,8 g) de t-butyloxycarbonyl-1 imidazole (37) dans l'éther, on ajoute 0,05 mole (6,3 g) de sulfate de méthyle en agitant le mélange réactionnel à 0°. Le chlorure de t-butyloxycarbonyl-1 méthyl-3 imidazolium précipite. Le rendement est d'environ 20% (dosage par RMN - voir tableau 3). Le produit se décompose rapidement à la température ambiante.

Aminolyse des dérivés de l'alcoyloxycarbonyl-1 méthyl-3 imidazolium

Préparation des dérivés alcoyloxycarbonylés de la glycine, la sérine et du glycinat d'éthyle.

0,01 mole de chlorure d'alcoyloxycarbonyl-1 méthyl-3 imidazolium est ajouté progressivement dans une solution de 0,04 mole d'acide aminé (dans le cas du glycinat d'éthyle, nous avons utilisé son chlorhydrate) dans 10 ml de soude N et énergiquement agité. Le mélange réactionnel est agité à la température ambiante pendant 10 mn, puis acidifié avec l'acide chlorhydrique concentré jusqu'à pH 2-3. Le produit est isolé par filtration ou extraction à l'éther de la solution aqueuse. Les points de fusion des produits obtenus sont reportés dans le tableau 4.

Préparation des dérivés benzyloxycarbonylés de la lysine, l'histidine et la cystéine

0,01 mole (2,38 g) de chlorure de benzyloxycarbonyl-1 méthyl-3 imidazolium est ajouté dans les conditions de la réaction précédente à 0,01 mole de lysine, cystéine ou histidine en solution aqueuse. La concentration dépend de la solubilité de l'acide aminé dans l'eau. Elle est : 0,5 M dans le cas de la lysine et de la cystéine, et 0,3 M dans le cas de l'histidine. Après 10 mn d'agitation, les carbamates correspondants sont filtrés et lavés avec une petite quantité d'eau froide.



Dans le tableau 4 sont indiqués les rendements de l'aminolyse des sels de l'alcooxycarbonyl-1 méthyl-3 imidazolium et le point de fusion des carbamates obtenu.

Tableau 4

| Produits  | R                                 | Amine              | $\frac{\%}{\text{Rdt}}$ | F °C | Ref. |
|-----------|-----------------------------------|--------------------|-------------------------|------|------|
| <u>23</u> | $\text{C}_2\text{H}_5$            | glycinate d'éthyle | 50                      | 28°  | (38) |
| <u>24</u> | $(\text{CH}_3)_2\text{CH}$        | glycine            | 65                      | 96°  | a)   |
| <u>25</u> | $(\text{CH}_3)_2\text{CH CH}_2$   | "                  | 90                      | 58°  | b)   |
| <u>26</u> | $(\text{CH}_3)_3\text{C}$         | "                  | 10-20                   | 86°  | (39) |
| <u>27</u> | $\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2$ | "                  | 100                     | 120° | (40) |
| "         | "                                 | L lysine           | 60                      | 270° | (41) |
| "         | "                                 | L histidine        | 100                     | 168° | (42) |
| "         | "                                 | L cystéine         | 80                      | 174° | (43) |
| "         | "                                 | L sérine           | 100                     | 120° | (44) |

36 a)  $\text{C}_6\text{H}_{11}\text{O}_4\text{N}$

|        | C     | H    | N    |
|--------|-------|------|------|
| cal.   | 44,71 | 6,88 | 8,69 |
| trouvé | 44,63 | 6,99 | 8,76 |

37 b)  $\text{C}_7\text{H}_{13}\text{O}_4\text{N}$

|        | C     | H    | N    |
|--------|-------|------|------|
| cal.   | 47,99 | 7,48 | 8,00 |
| trouvé | 47,99 | 7,62 | 8,00 |

La pureté de la Z- $\epsilon$ -lysine a été vérifiée par : IR (le produit présente une bande d'absorption C=O à  $1695\text{ cm}^{-1}$  ; pas d'absorption à  $1730\text{ cm}^{-1}$  caractéristique pour la Z- $\alpha$ -lysine) et par chromatographie sur plaque de silicé \* (éluant : n-butanol

\* Nous remercions M. Savrda (Institut de Biochimie, Orsay) de nous avoir aidé dans l'identification de ce produit, ainsi que pour de fructueuses discussions.



(acide acétique + pyridine pH 5,3), H<sub>2</sub>O (6:2:2)) révélée à la ninhydrine. Rf de Z- $\alpha$ -lysine : 0,66 et de Z- $\epsilon$ -lysine : 0,73.

### Acylation

#### . Méthode A

#### Préparation des chlorures d'acyl-1 méthyl-3 imidazolium 17

Une solution de 0,01 mole de chlorure d'acide dans 20 ml d'éther est ajoutée à 0,01 mole (0,82 ml) de N-méthyl imidazole dans 30 ml d'éther, agitée et refroidie à 0°. Le précipité des sels d'acyl-1 méthyl-3 imidazolium se forme immédiatement. Il est filtré et lavé à l'éther.

Dans le cas des diacides, on utilise 0,005 mole de chlorure d'acide pour 0,01 mole de N-méthyl imidazole.

Les rendements de ces réactions sont quantitatifs.

Les produits obtenus sont caractérisés par leurs spectres RMN. indiqués dans le tableau 5.



17

Tableau 5

| Produits  | R                                                               | $\delta$ en ppm, H |   |                 |   |                 |   |                               |   |
|-----------|-----------------------------------------------------------------|--------------------|---|-----------------|---|-----------------|---|-------------------------------|---|
|           |                                                                 | 2 <sup>a)</sup>    | H | 4 <sup>a)</sup> | H | 5 <sup>a)</sup> | H | CH <sub>3</sub> <sup>a)</sup> | H |
| <u>10</u> | CH <sub>3</sub>                                                 | 10,60              | 1 | 8,04            | 1 | 8,30            | 1 | 4,08                          | 3 |
| <u>29</u> | (CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CH                              | 9,40               | 1 |                 |   | 7,90            | 2 | 4,03                          | 3 |
| <u>30</u> | CH <sub>3</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> CH <sub>2</sub> | 10,55              | 1 | 7,99            | 1 | 8,25            | 1 | 4,01                          | 3 |
| <u>31</u> | C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>                                   |                    |   |                 |   |                 |   | 4,02                          | 3 |
| <u>33</u> | (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>                                 | 9,00               | 2 |                 |   | 7,80            | 4 | 3,94                          | 6 |
| <u>34</u> | C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>                                   | 9,30               | 2 |                 |   | 7,32            | 4 | 4,00                          | 6 |

a) position des protons.

H<sub>2</sub> nombre de protons



. Méthode BPréparation de TDMI 20

Une solution de 0,01 mole (0,76 ml) de chlorure de thionyle dans 20 ml d'éther est additionnée à une solution de 0,02 mole (1,64 ml) de N-méthyl imidazole dans 30 ml d'éther, agitée et refroidie à 0°. L'addition terminée, on filtre l'adduit formé à l'abri de l'humidité. Le précipité de TDMI est utilisé directement dans la réaction avec les acides.

RMN :  $\delta = 3,94$  (3H, CH<sub>3</sub>) ; 7,28 (2H, CH-4 et 5) ; 8,70 (1H, CH-2)

Préparation des chlorures d'acyl-1 méthyl-3 imidazolium 17

Le TDMI provenant de la préparation précédente est dissous dans 20 ml de chloroforme et on y ajoute, en agitant, une solution de 0,01 mole d'acide dans 20 ml de chloroforme. On poursuit l'agitation encore pendant 20 mn à température ambiante, puis on fait précipiter le mélange de chlorure de N-méthyl imidazolium et d'acyl-1 méthyl-3 imidazolium par addition d'éther. Ces produits sont utilisés sans autre purification dans les réactions avec les amines.

Aminolyse des chlorures d'acyl-1 méthyl-3 imidazoliumPréparation des cyclohexylacylamides

0,01 mole de chlorure d'acyl-1 méthyl-3 imidazolium est ajouté à une solution de 0,01 mole de cyclohexylamine dans 10 ml d'eau. Le mélange réactionnel est agité à la température ambiante pendant 10 mn. Le milieu est acidifié jusqu'à pH 3-4 par HCl concentré. Les amides obtenus sont isolés par filtration ou extraction à un solvant organique. Les rendements sont indiqués dans le tableau 6.

Préparation des dérivés acylés de la glycine, la leucine et la sérine.

0,01 mole de sel d'acyl-1 méthyl-3 imidazolium est ajouté à 10 ml de la solution de 0,01 mole d'acide dans 10 ml de soude N, puis traitée comme dans le cas de la cyclohexylamine. Le mélange réactionnel est refroidi à 0° et le produit précipite spontanément. Une seconde fraction est obtenue après avoir réduit au tiers le volume du mélange réactionnel. Les rendements et les caractéristiques de ces produits sont indiqués dans le tableau 6.



Préparation du benzoate de phényle

0,01 mole (2,36 g) de produit 31 est ajouté à une solution de 0,01 mole (0,94 g) de phénol dans 10 ml de soude N. Le produit est extrait à l'éther à pH 3-4. (Rdt et F voir tableau 6)

Préparation du dibenzoyl sympathol

0,02 mole (2,36 g) du produit 31 est additionné à une solution de 0,01 mole (2,42 g) de tartrate de sympathol dissous dans 20 ml de soude N, puis traité comme dans le cas des cyclohexylacylamides.

IR :  $\text{C=O}_{\text{amide}}$  :  $1620 \text{ cm}^{-1}$  ;  $\text{C=O}_{\text{ester}}$  :  $1740 \text{ cm}^{-1}$  ; OH :  $3370 \text{ cm}^{-1}$

RMN :  $\delta = 2,92$  (3H, N-CH<sub>3</sub>) ; 3,70 (2H, CH<sub>2</sub>) ; 4,2 (1H, CH) ;

5,05 (1H, OH) ; 7,35 (12H-C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>) ; 8,16 (2H, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>)

Préparation des Z-phénylalanine cyclohexylamides et des Z-glycine cyclohexylamides

La Z-phénylalanine cyclohexylamide et la Z-glycine cyclohexylamide ont été préparées par réaction des chlorures de Z-phényl alanine-1 méthyl-3 imidazolium 35 et Z-glycine-1 méthyl-3 imidazolium 38, (voir synthèse des chlorures d'acyl-1 méthyl-3 imidazolium, méthode B), sur la cyclohexylamine. (Tableau 7)



Dans le tableau 6 sont indiqués les rendements de la réaction des chlorures d'acyl-L-méthyl-3 imidazolium(RC<sup>+</sup>-ImH<sup>+</sup>)Cl<sup>-</sup> avec les différentes amines et le point de fusion des amides obtenus. Les chlorures d'acyl-L méthyl-3 imidazolium ont été préparés par la méthode A (page 35)

Tableau 6

| Produit | amine<br>R                     | C <sub>6</sub> H <sub>11</sub> NH <sub>2</sub> |     |      | CH <sub>2</sub> (CH <sub>2</sub> )CO OH |       |      | L sérine |       |      | L leucine |     |      | Phénol |    |      | Sympathol |     |     |
|---------|--------------------------------|------------------------------------------------|-----|------|-----------------------------------------|-------|------|----------|-------|------|-----------|-----|------|--------|----|------|-----------|-----|-----|
|         |                                | Rdt                                            | F°  | Ref  | Rdt                                     | F°    | Ref  | Rdt      | F°    | Ref  | Rdt       | F°  | Ref  | Rdt    | F° | Ref  | Rdt       | F°  | Ref |
| 10      | CH <sub>3</sub>                | 76                                             | 106 | (45) | 90                                      | 208   | (45) |          |       |      | 88        | 155 | (52) |        |    |      |           |     |     |
| 29      | C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>  | 95                                             | 118 | a)   | 47                                      | 103-4 | (49) |          |       |      |           |     |      |        |    |      |           |     |     |
| 31      | C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>  | 95                                             | 153 | (46) | 85                                      | 190   | (50) | 35       | 147-9 | (51) |           |     |      | 84     | 71 | (50) | 51        | 132 | d)  |
| 30      | C <sub>6</sub> H <sub>13</sub> | 100                                            | 85  | b)   | 100                                     |       | c)   |          |       |      |           |     |      |        |    |      |           |     |     |
| 33      | C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>  | 70                                             | 253 | (47) |                                         |       |      |          |       |      |           |     |      |        |    |      |           |     |     |
| 34      | C <sub>2</sub> H <sub>4</sub>  | 80                                             | 238 | (48) |                                         |       |      |          |       |      |           |     |      |        |    |      |           |     |     |

a, b, c, d sont des produits nouveaux.

Analyse :

|    |        | C     | H     | N    |
|----|--------|-------|-------|------|
| a) | cal    | 70,96 | 11,32 | 8,28 |
|    | trouvé | 71,06 | 11,27 | 8,24 |
| b) | cal    | 73,88 | 11,92 | 6,63 |
|    | trouvé | 74,57 | 12,10 | 6,80 |
|    |        | 74,37 | 12,15 | 6,50 |
| c) | cal    | 57,73 | 9,15  | 7,48 |
|    | trouvé | 57,47 | 9,07  | 7,58 |
| d) | cal    | 73,58 | 5,64  | 3,72 |
|    | trouvé | 74,20 | 5,78  | 3,72 |



Dans le tableau 7, nous avons indiqué les rendements globaux des réactions de synthèse des acyl-1 méthyl-3 imidazolium par la méthode B (page 36) et de leurs aminolyses. Le point de fusion des cyclohexylamides obtenus est indiqué dans la colonne 4.

Tableau 7

| Produits  | R               | $C_6H_{11}NH_2$ |       |      |
|-----------|-----------------|-----------------|-------|------|
|           |                 | Rdt             | F°    | Ref  |
| <u>31</u> | $C_6H_5$        | 90              | 153   | (46) |
| <u>30</u> | $C_6H_{13}$     | 70              | 85    | b)   |
| <u>32</u> | $C_{12}H_{25}$  | 60              | 78-79 | (53) |
| <u>35</u> | Z-phénylalanine | 72              | 162-7 | e)   |
| <u>38</u> | Z-glycine       | 30              | 110   | (54) |

e) Produit nouveau



|        |       |      |      |
|--------|-------|------|------|
| cal    | 69,32 | 7,59 | 7,03 |
| trouvé | 69,02 | 7,51 | 7,06 |
|        | 69,29 | 7,53 | 7,05 |



## CHAPITRE II

DERIVES "ACYLES" DE PYRIDINES SUBSTITUEESII.1. Introduction

Comme nous l'avons vu précédemment, les dérivés acétylés et phosphorylés de la pyridine elle-même sont très instables. Nous avons pensé que l'introduction d'un groupement donneur en 4 ou en 2 stabiliserait cet adduit par diminution de la densité de la charge positive sur l'azote pyridinique, par exemple dans le cas de la méthoxy-4 pyridine 40 :

II.1.1. Basicité des pyridines 2- et 4- substituées

Nous avons envisagé l'emploi des groupements donneurs suivants : méthoxy, hydroxy, amino. Les pK (55) des pyridines substituées sont reportés dans le tableau :

| R= | CH <sub>3</sub> | OCH <sub>3</sub> | OH  | NH <sub>2</sub> | N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> |
|----|-----------------|------------------|-----|-----------------|----------------------------------|
| 2  | 6,0             | 3,3              | 3,7 | 6,9             | 6,9                              |
| 4  | 6,0             | 6,6              | 6,6 | 9,2             | 9,4                              |

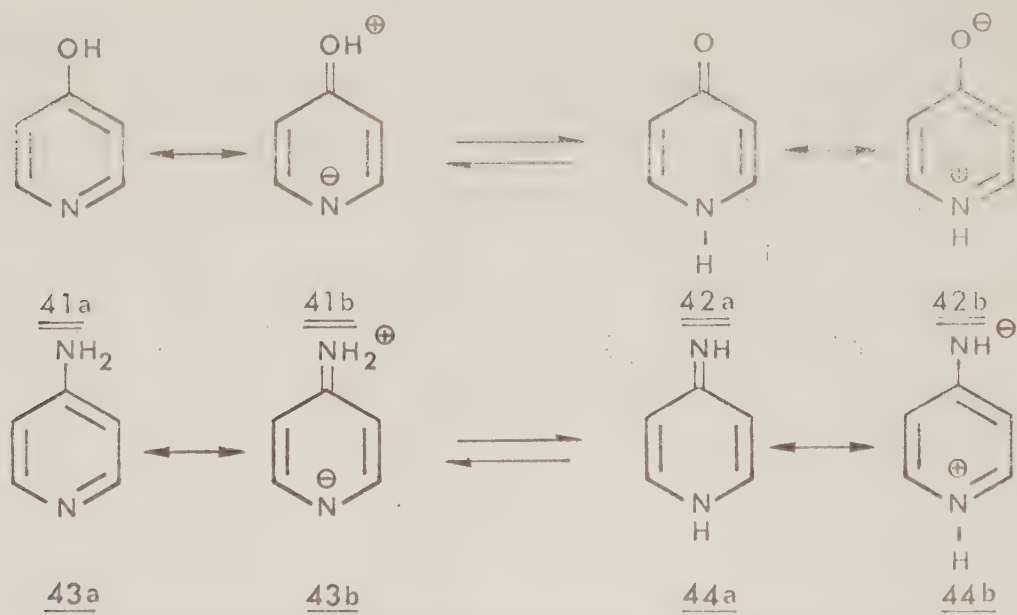
Il existe une relation linéaire entre le pK des pyridines et les constantes  $\sigma$  de Hammett obtenues pour le noyau benzénique (5). La corrélation du pK avec  $\sigma$  est meilleure que la corrélation avec les constantes  $\sigma^+$  de Brown.



Les hydroxy- et aminopyridines présentent des possibilités de tautomérie et de mésomérie que nous allons résumer avant d'étudier leurs réactions d'acylation et de phosphorylation.

### II.1.2. Tautoméries des hydroxy- et aminopyridines, de leurs chlorures et iodométhylates

Les dérivés hydroxy et amino d'une pyridine peuvent être décrits chacun sous deux formes tautomères : hydroxypyridine  $\longleftrightarrow$  pyridone et aminopyridine  $\longleftrightarrow$  pyridonimine. Chacun de ces tautomères possède plusieurs formes mésomères. Parmi celles-ci, les formes bipolaires (forme Z de Schofield (55)) jouent un grand rôle et, par exemple, rendent compte des grands moments dipolaires de ces produits, de leurs basicités et, comme nous le verrons plus loin, de leurs propriétés chimiques.

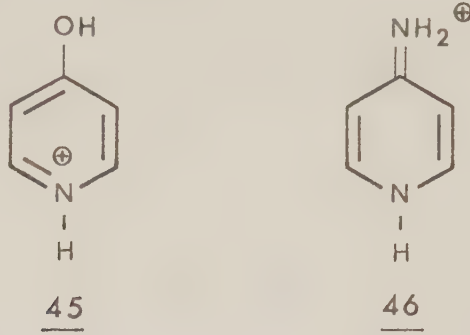


On constate expérimentalement que, dans les cas des hydroxy-2 et 4 pyridines, le tautomère pyridone 42 prédomine en solution aqueuse neutre. Il n'existe que 0,01 % environ de la forme hydroxy 41.

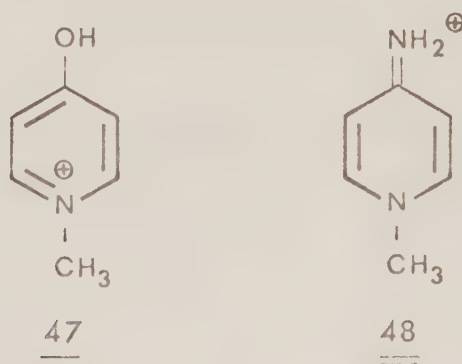
Au contraire, les amino-2 et 4 pyridines existent à 99,9 % sous la forme amino (type 43). Ces résultats signifient que la stabilisation par résonance de l'aminopyridine 43a  $\longleftrightarrow$  43b est plus importante que celle de l'hydroxypyridine 41a  $\longleftrightarrow$  41b, tandis que la stabilisation de la pyridonimine 44a  $\longleftrightarrow$  44b est moindre que celle de la pyridone 42a  $\longleftrightarrow$  42b (57).



Les cations obtenus par protonation de ces bases ont aussi des structures différentes. Dans le cas de la pyridone, la protonation s'effectue sur l'oxygène et le cation a une structure hydroxypyridinium 45 (58 - 60). Pour les aminopyridines, la protonation a lieu sur l'azote pyridinique et le cation a une structure pyridonimmonium 46 (58).



L'étude de la protonation de la méthyl-1 pyridone-4 et de la méthyl-1 pyridonimine-4 a également été faite. Toutes les deux se protonent sur l'hétéro-atome extra nucléaire, mais le cation de la première a une structure hydroxypyridinium 47 et celui de la deuxième une structure pyridonimmonium 48 (58).



### II.1.3. Sites d'acylation

Tandis que l'alkylation de l'hydroxy- et l'amino-2 et 4 pyridine s'effectue généralement sur l'azote du cycle, l'acylation, dans la plupart des cas connus, a lieu sur l'hétéro-atome extra nucléaire (Schofield et références citées) (55).

La différence observée entre l'acylation et l'alkylation pourrait être due au fait que l'alkylation est un processus irréversible et sous contrôle cinétique tandis que l'acylation est réversible et sous contrôle thermodynamique.



Certains auteurs (61) ont postulé un mécanisme en deux temps : acétylation primaire de l'azote du cycle, suivie d'une transposition secondaire sur l'hétéro-atome extra nucléaire.

Récemment, quelques dérivés acylés en 1 ont été mis en évidence dans le cas de la pyridone. Par exemple, Mc Killop (62) et Fleming (63) ont observé la formation et la transposition thermique des acétyl-1 pyridone-2 ou 4. Le chlorure d'oxalyle donne aussi un dérivé 1-acylé (64). Récemment, Jerfy (65) a obtenu les sulfonyl-1 pyridones-4 et -2.

Au cours de ce travail, nous avons préparé les dérivés phosphorylés des méthyl-, méthoxy-, hydroxy-, amino- et alkylamino-pyridines. Nous avons étudié leurs hydrolyses et aminolyses. Dans le cas de dérivés acylés et alcoxycarbonylés beaucoup moins stables que les dérivés phosphorylés correspondants, nous nous sommes particulièrement intéressés aux pyridines de pK élevé que nous supposons susceptibles de donner un complexe quaternaire stabilisé par effet donneur (aminopyridines).

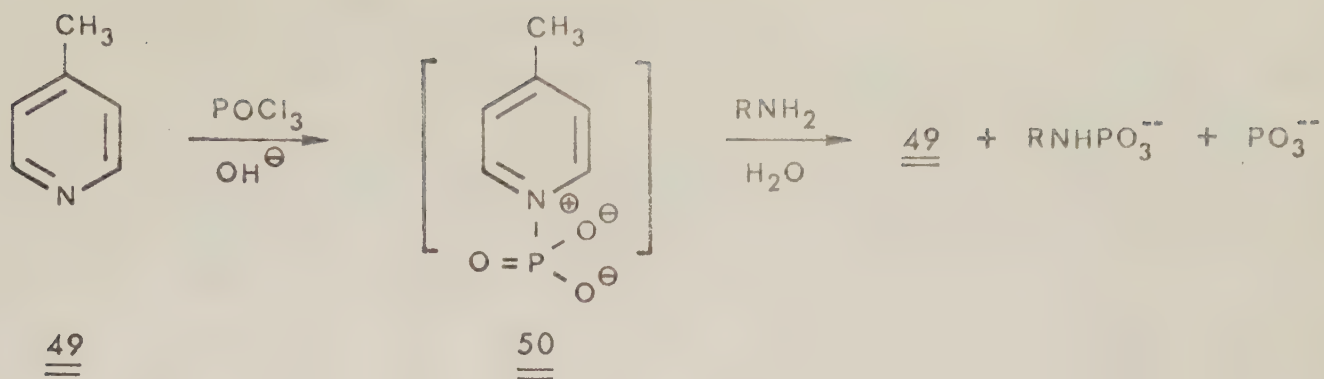
## II.2. Phosphorylation

Chanley et Feagason (23), Jencks et Gilchrist (16) ont montré qu'il y a accumulation d'intermédiaire du type N-phosphoryl pyridinium dans les réactions du phosphoramidite  $^-\text{O}_3\text{P}^+\text{NH}_2$  avec des pyridines non encombrées, substituées en 3 ou en 4 par Me ou Cl. La vitesse de formation de ces intermédiaires non isolables croît linéairement avec le pKa de l'amine (16).

### II.2.1. Méthyl-4 pyridine et méthoxy-4 pyridine

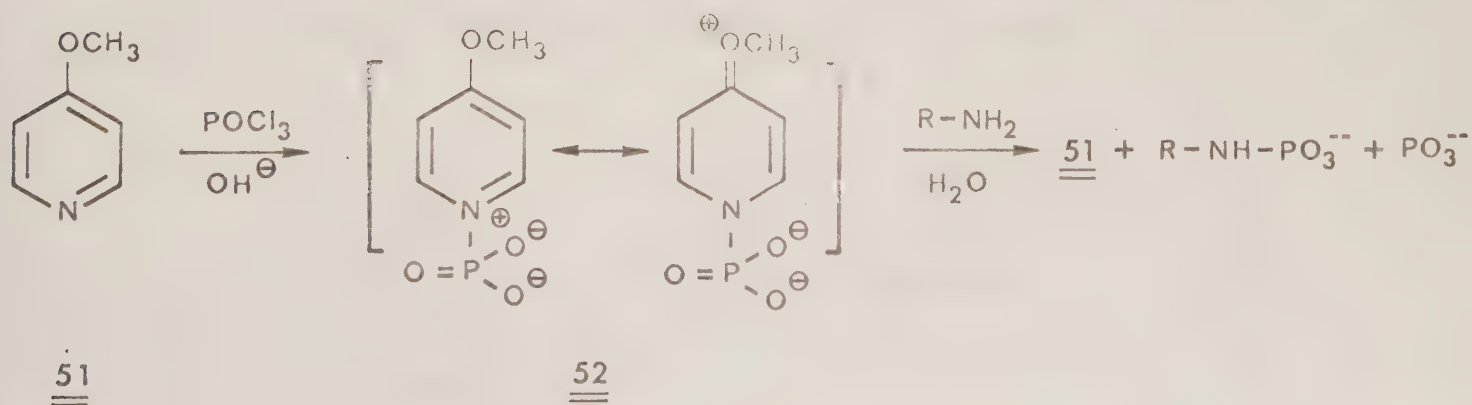
Nous avons observé qu'on peut aussi obtenir l'ion N-phosphoryl- $\gamma$ -picolinium 50 en solution aqueuse par action de  $\text{POCl}_3$  sur la  $\gamma$ -picoline en milieu basique, et qu'il peut servir d'agent de phosphorylation d'amines en milieu aqueux.





Pour essayer d'améliorer le rendement de ces phosphorylations, nous avons fait varier la nature des substituants portés par le noyau pyridinique. Le groupement méthoxy est donneur d'électrons par résonance et attracteur par effet inductif. Lorsque ce substituant est en position 4 du noyau pyridinique, l'effet mésomère prédomine.

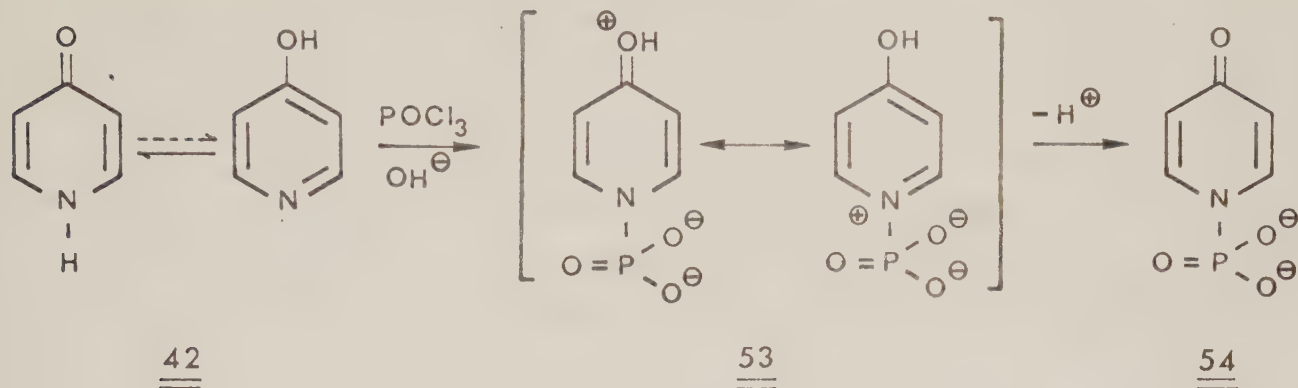
La méthoxy-4 pyridine ( $\text{pK}_a = 6,55$ ), plus basique que la  $\gamma$ -picoline ( $\text{pK}_a = 6,02$ ), donne avec  $\text{POCl}_3$ , en milieu aqueux alcalin ( $\text{pH } 11$ ) et à  $0^\circ$  un dérivé phosphorylé 52 moins facilement hydrolysable que les chlorures de phosphoryl-pyridinium précédents et qui s'accumule davantage. (Il n'est toutefois toujours pas isolable.) Le rendement de l'aminolyse est donc accru et passe de 40 à 60% avec, par exemple, l'éthanolamine. Ce résultat peut également être interprété par une délocalisation partielle de la charge positive :





II.2.2. Hydroxy-2 et 4 pyridines

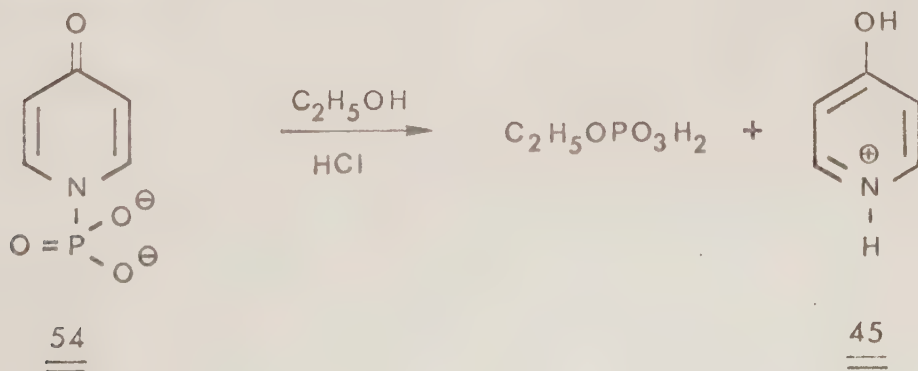
La stabilisation du dérivé phosphorylé devient totale par départ d'un proton, dans le cas de l'hydroxy-4 pyridine 42. La N-phosphoryl-pyridone 54, obtenue dans les mêmes conditions expérimentales, est en effet très stable en milieu aqueux basique ou neutre, même en présence d'amine.



L'analyse RMN du produit montre qu'il y a couplage du phosphore avec les protons en  $\alpha$ , ce qui écarte la possibilité de phosphorylation du groupement hydroxyle en 4.

Sur le spectre infra-rouge, les bandes à  $1660$  et  $1560\text{ cm}^{-1}$  ( $\text{C}=\text{O} / \text{C}=\text{C}$ ) (58) en particulier, et l'effet bathochrome par rapport au produit de départ observé en U.V. ( $\lambda = 258$  et  $262\text{ nm}$ ) prouvent la structure pyridone.

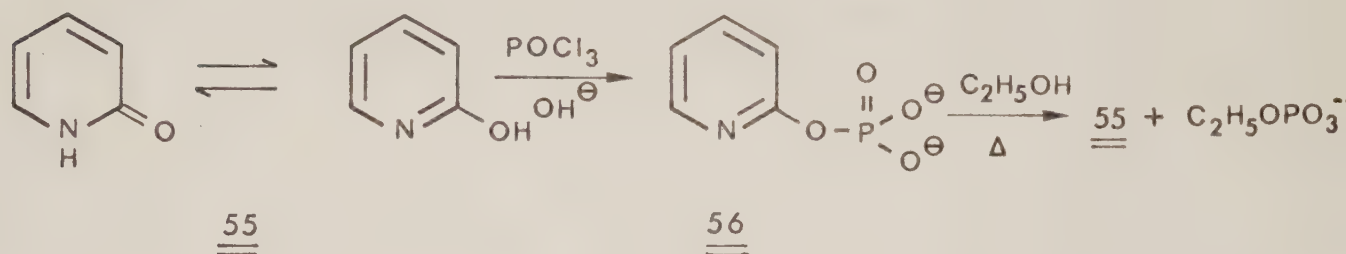
En milieux aqueux acide la N-phosphoryl-pyridone 54 s'hydrolyse rapidement. Les amines sont protonées au pH auquel le groupement phosphoryle de 54 est labile. Comme la protonation de la méthyl-1 pyridone-4 s'effectue sur l'oxygène (58), on aurait pu envisager la possibilité d'employer la phosphoryl-1 pyridone comme agent phosphorylant des alcools en milieu acide.





Pratiquement, la présence de molécules d'eau de cristallisation et la mauvaise solubilité de ce produit dans les solvants organiques rendent son emploi peu intéressant. L'isolement de la phosphoryl-1 pyridone confirme cependant la nature covalente des liaisons P-N des ions phosphoryl-pyridinium.

L'hydroxy-2 pyridine 55 se comporte différemment. Toujours dans les mêmes conditions opératoires, nous n'avons isolé que le dérivé O-phosphorylé 56. Kampe (66) a montré qu'en milieu benzénique  $\text{POCl}_3$  et  $\text{ArOP(O)Cl}_2$  donnent avec 55 des triesters phosphoriques dont un seul reste  $\alpha$ -pyridone est hydrolysable. Cette O-phosphorylation peut être imputée à l'encombrement stérique au voisinage de l'azote, inexistant dans l'hydroxy-4 pyridine, ou à une migration rapide  $\text{N} \rightarrow \text{O}$  du phosphore dans le milieu très basique de la réaction.



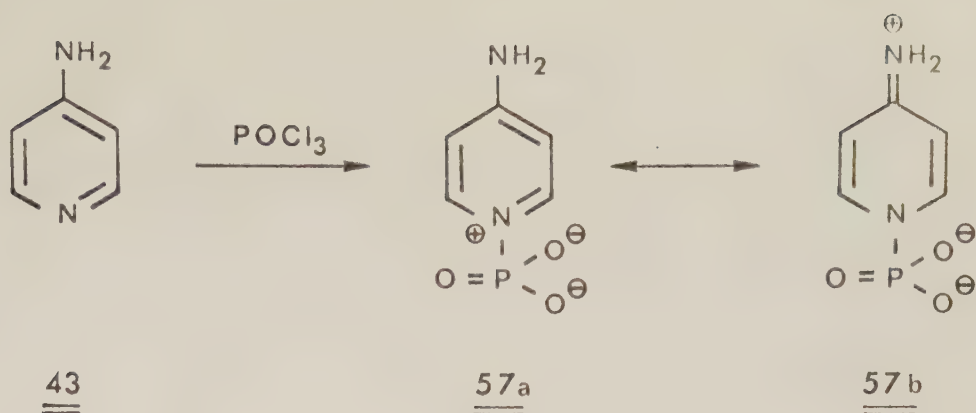
Contrairement à 54, le phosphate 56 est très rapidement hydrolysable en milieu neutre. Sa suspension dans l'éthanol anhydre donne quantitativement du phosphate d'éthyle, soit par chauffage vers  $60^\circ$ , soit par barbotage d'un courant d' $\text{HCl}$  sec.

### II.2.3. Aminopyridines

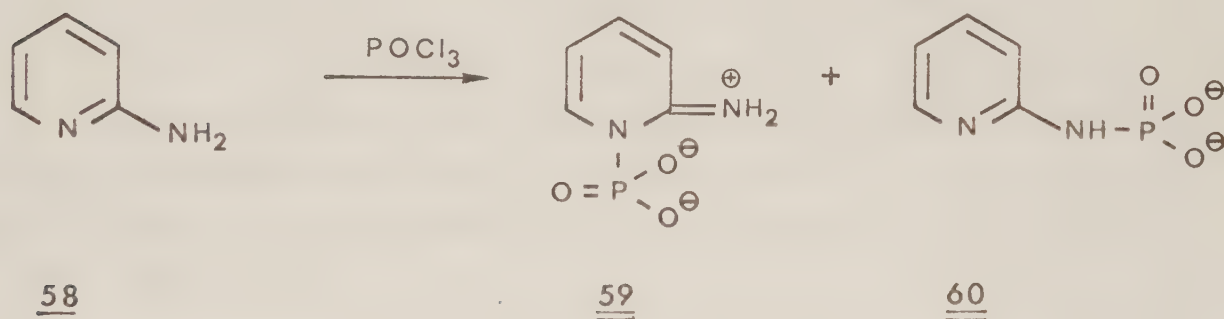
Nous avons poursuivi l'étude de la phosphorylation dans le cas des aminopyridines primaires ou secondaires telles que les amino-2, amino-4 et isopropylamino-4 pyridines.

L'action de l'oxychlorure de phosphore sur l'amino-4 pyridine 43 en milieu alcalin nous a conduit, avec un rendement de 80%, à un dérivé phosphorylé dont les caractéristiques spectrales sont en accord avec une structure phosphoryl-1 pyridonimmonium-4 57b (voir page 55).





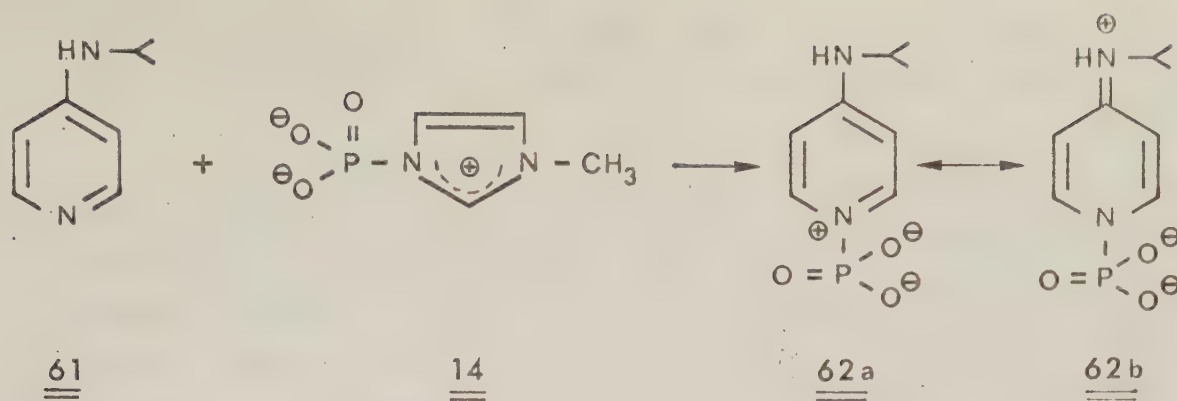
Dans les mêmes conditions, l' amino-2 pyridine 58 donne un mélange, inséparable par cristallisation, de phosphoryl-1 pyridon-immonium-2 59 et de phosphoramido-2 pyridine 60, en proportions variables selon les expériences. La comparaison des intensités relatives des bandes IR et RMN (en se basant sur les vibrations IR à 1660 et 1550 caractéristiques de la forme immonium) permet les attributions spectrales mentionnées plus loin.



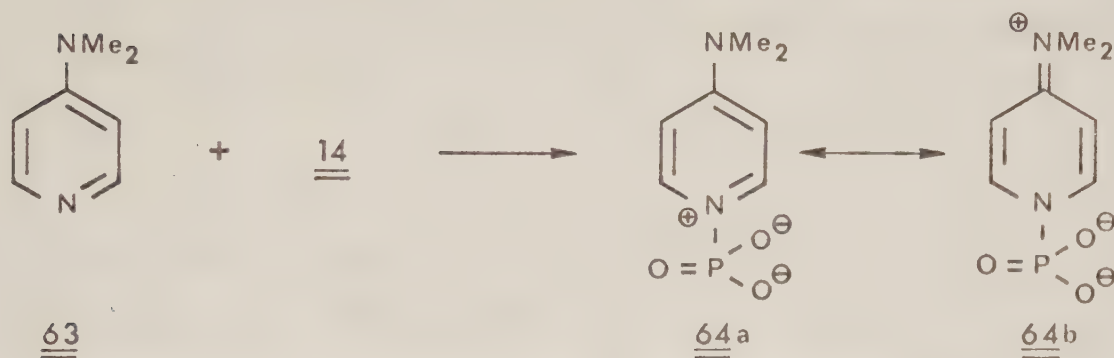
L'isolement du phosphoryl-1 amino-4 pyridinium a été le premier exemple d' "acylation" de l'aminopyridine sur azote du cycle.

L'isopropylamino-4 pyridine 61, insoluble dans l'eau, donne, par réaction avec  $\text{POCl}_3$ , un dérivé phosphorylé difficilement purifiable. Nous avons plus aisément obtenu le chlorure de phosphoryl-1 isopropylamino-4 pyridinium cherché 62, avec 80% de rendement, en effectuant une transphosphorylation au moyen du chlorure de phosphoryl-1 méthyl-3 imidazolium 14 (voir Chap. I).





Cette méthode permet également d'obtenir le dérivé phosphorylé de la diméthylamino-4 pyridine 64 déjà décrit par Jameson et Lawlor (67).



La détermination de la structure des chlorures de phosphoryl-1 amino-4 pyridinium présente des analogies avec celle des acétyl-1 amino-4 pyridinium et sera traitée dans le même paragraphe, page 55.

Les aminopyridines ont un pK relativement élevé. Elles constituent un plus mauvais groupement partant que le méthyl imidazole, et l'aminolyse de leurs phosphates ne présente pas un grand intérêt préparatif.

#### II.2.4. Hydrolyse des chlorures de phosphoryl-1 pyridinium

La cinétique de l'hydrolyse neutre et de l'aminolyse des chlorures de phosphoryl-1 dialkylamino-4 pyridinium a été étudiée par Jameson et Lawlor (67). Ces auteurs ont mis en évidence que la réaction d'aminolyse est peu sensible à la variation de



basicité de l'amine attaquante ( $\beta = 0,2-0,3$ ). Par contre, elle est très sensible à la basicité du groupement partant ( $\beta' = 1,1$ ).\*

De notre côté, nous avons étudié la stabilité des chlorures de phosphoryl-1 amino-4 pyridinium et de phosphoryl-1 hydroxy-4 pyridinium en milieu acide. Alors que la liaison P-N de phosphoramide aliphatique est acido-labile,\*\* nous avons observé une grande stabilité des phosphoryl-1 amino-4 pyridiniums en milieu acide. La variation de la vitesse d'hydrolyse (voir tableau 8) est linéaire en fonction de leur basicité (étude par spectrophotométrie ultraviolette). Le chlorure de phosphoryl-1 hydroxy-4 pyridinium suit la corrélation. Ce résultat est compatible avec une croissance du poids de la forme mésomère pyridinium b, aux dépens de la forme aminopyridinium a, ce qui diminue la densité de charge positive sur l'azote du cycle et, en conséquence, ralentit la vitesse d'hydrolyse.

Tableau 8

| Produits  | substituants<br>en 4 | $k_{\text{obs}} \text{ mn}^{-1}$ | pK du<br>groupement partant |
|-----------|----------------------|----------------------------------|-----------------------------|
| <u>53</u> | hydroxyle            | $3,30 \cdot 10^{-1}$             | 6,6                         |
| <u>57</u> | amine                | $3,75 \cdot 10^{-3}$             | 9,2                         |
| <u>62</u> | isopropylamine       | $1,53 \cdot 10^{-3}$             | 9,3                         |
| <u>64</u> | diméthylamine        | $1,52 \cdot 10^{-3}$             | 9,4                         |

### II.3. Acétylation

#### II.3.1. Préparation des dérivés 1-acétylés des pyridines

Comme nous l'avons vu précédemment, l'acétyl-1 pyridone-2 a été mis en évidence à basse température et sa transposition thermique étudiée par RMN (62). Très récemment,

\* Pour la définition et la signification de  $\beta$ , voir page 81.

\*\* L'hydrolyse acido catalysée des phosphoramides aliphatiques s'effectue par protonation de l'azote et attaque de l'eau sur cette forme protonée (voir Chap. I).



... et Fleming ont fait une étude parallèle dans le cas de l'hydroxy-4 pyridine (63).

Les substituants amino étant très électrodonneurs, les dérivés 1-acétylés des aminopyridines devraient être suffisamment stabilisés pour pouvoir être théoriquement isolables. Nous avons vérifié expérimentalement cette hypothèse.

Nous avons préparé une série d'alkylamino- et dialkylamino-pyridines : diméthylamino-, morpholino-, pipéridino-, méthylamino-, isopropylamino-4 pyridines.

Nous avons étudié leurs réactions avec le chlorure d'acétyle dans l'éther ou le THF, ainsi que l'acétylation de l'amino-pyridine elle-même.

### II.3.2. Transposition (migration d'acétyle)

Tandis que le site d'acétylation des dialkylamino-pyridines ne pose pas de problème particulier, il existe des possibilités d'acétylation sur l'azote extra nucléaire, de double acétylation ou de transposition de produits 1-acétylés, dans le cas des amino-2 et -4 pyridines et des monoalkylaminopyridines.

#### - Amino-4 pyridine

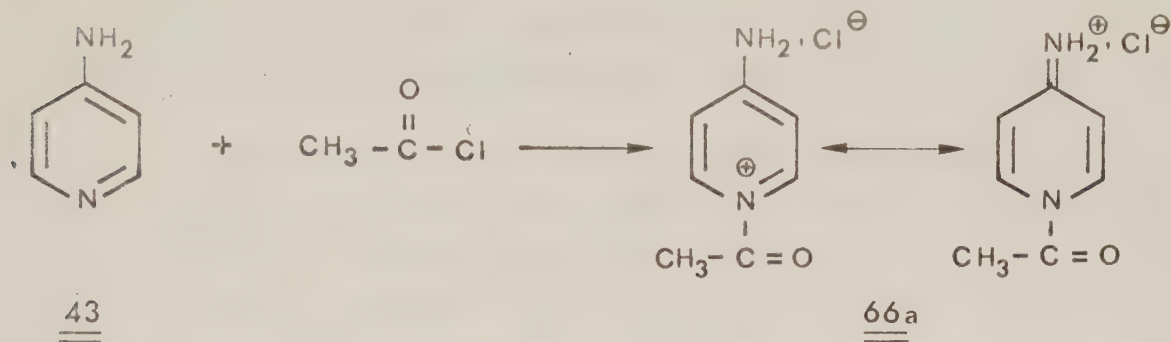
L'acétylation de l'amino-4 pyridine ou de la méthylamino-4 pyridine par l'anhydride acétique, seul ou en présence d'acide acétique, conduit aux acétamido-4 pyridines telles (64).



Jones et Katritzky (61) ont proposé un mécanisme dont la première étape est une acylation de l'azote pyridinique plus nucléophile.

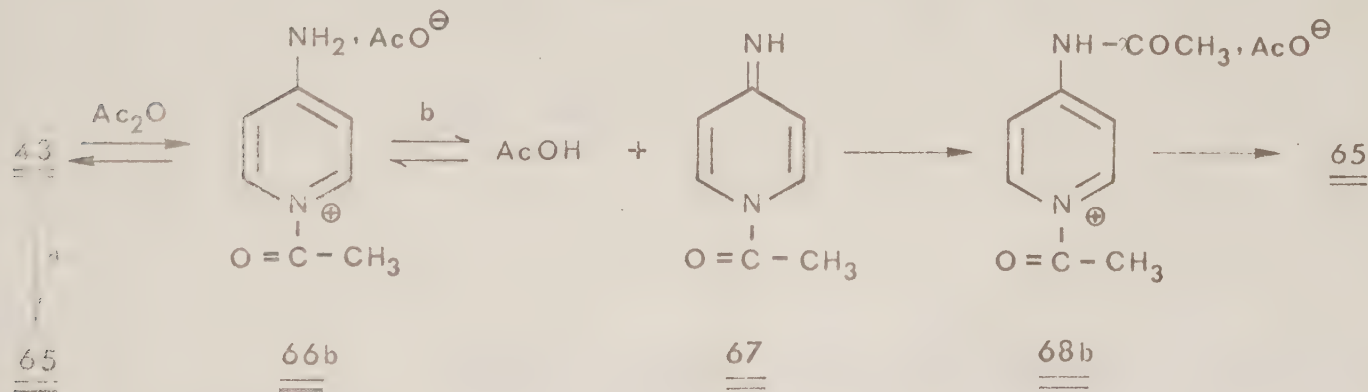


Dans des conditions différentes, par action du chlorure d'acétyle sur 43, dans un solvant organique inerte (éther ou THF), nous avons pu mettre en évidence expérimentalement la formation d'un produit acylé en 1, le chlorure d'acétyl-1 amino-4 pyridinium 66.



Ce produit est stable à température ordinaire et se transpose en acétamido-4 pyridine 65, soit par chauffage au-dessus de 200°, soit par action d'une amine tertiaire (triéthylamine ou trioctylamine).

Deux mécanismes réactionnels peuvent être envisagés dans la réaction avec l'anhydride acétique :



#### Première hypothèse :

L'ion acétyl-1 amino-4 pyridonimmonium 66b, formé dans une étape rapide et réversible, n'est pas sur le trajet réactionnel conduisant à l'acétamido-4 pyridine 65. L'acétylation de l'azote nucléaire est accompagnée d'une acétylation concurrente plus lente et irréversible de l'azote extra nucléaire (voie a).

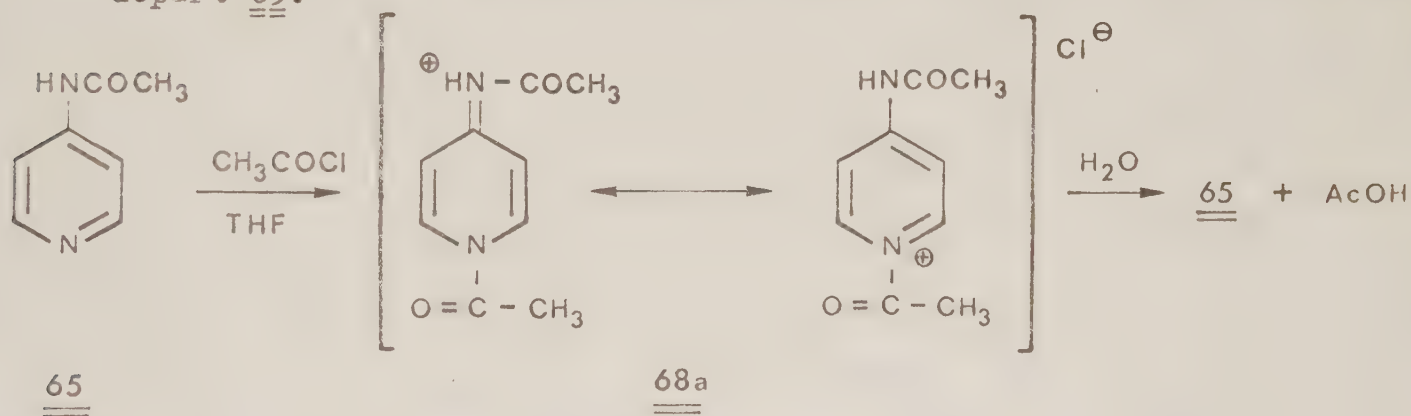


Deuxième hypothèse :

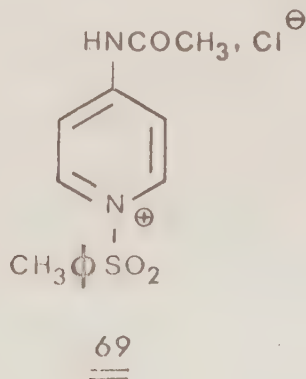
L'acétate de l'acétyl-1 amino-4 pyridinium 66b se dissocie en acétyl-1 pyridonimine-4 67 et acide acétique (voie b). 67 réagit alors avec l'agent acétylant 66b ou avec l'anhydride acétique pour donner le dérivé diacétylé 68b. Le pK de l'acétamido-4 pyridine étant de 5,2 (61), le produit diacétylé 68b est probablement instable et devrait se décomposer spontanément pour donner 65.

Pour essayer de trancher entre ces deux mécanismes, nous avons préparé le produit diacétylé et étudié ses propriétés. Nous avons également étudié l'influence de la nature de l'anion associé à l'ion acétyl-1 amino-4 pyridinium : chlorure ou acétate, sur l'évolution ultérieure de la réaction.

La réaction du chlorure d'acétyle dans le THF avec l'acétamido-4 pyridine 65 produit un dérivé diacétylé instable 68b.\* Le chlorure d'acétyl-1 acétamido-4 pyridinium 68b se décompose dans l'eau et les solvants organiques en régénérant le produit de départ 65.



\* Nous avons également préparé le chlorure de tosyl-1 acétamido-4 pyridinium 69 ; il a servi dans l'identification du produit diacétylé 68.

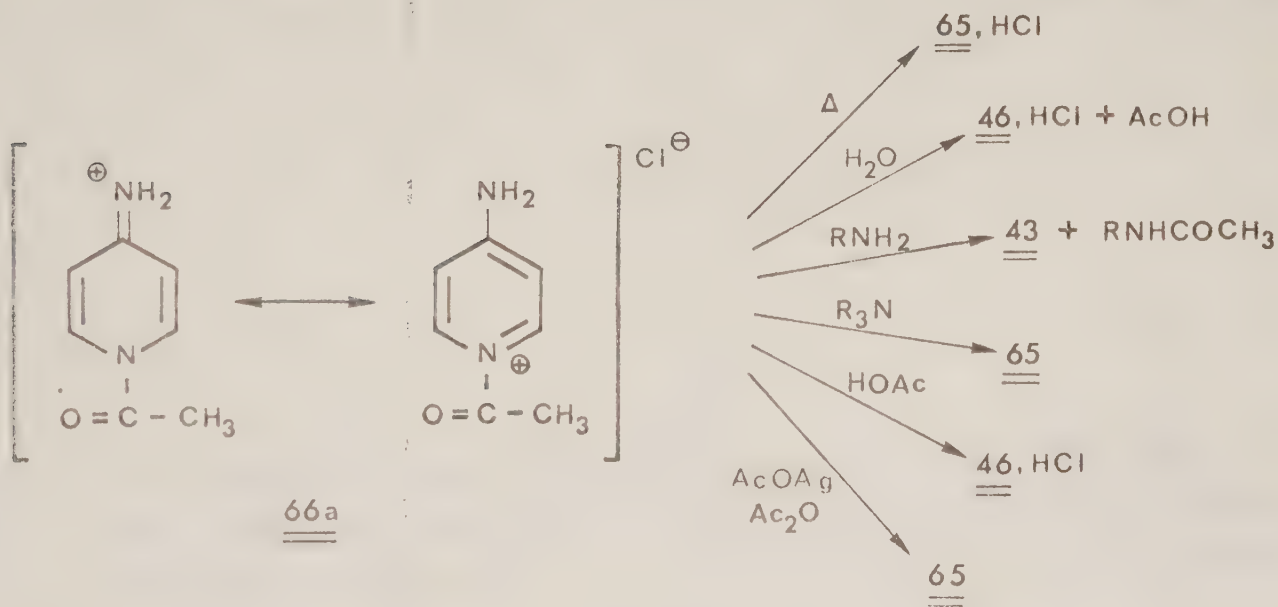




Le chlorure de l'acétyl-1 amino-4 pyridinium 66a est peu soluble dans l'anhydride acétique et ne réagit pas avec celui-ci dans les conditions d'obtention de 65. Par addition d'acétate d'argent, on obtient l'acétamido-4 pyridine 65 avec un rendement de 50%. 66a est un agent acétylant vis-à-vis des amines en milieu aqueux, mais l'acétamido-4 pyridine n'est pas acétylée en 2. Il se dissout dans l'acide acétique avec régénération de l'acétamido-4 pyridine à l'état de chlorhydrate.

Une différence de comportement selon la nature de l'anion a été observée dans la réaction de l'anhydride acétique avec les sels de l'aminopyridine : le chlorhydrate conduit à 66a, tandis que l'acétate évolue jusqu'à 65.

L'ensemble des réactions effectuées sur 66 est résumé dans le schéma ci-dessous.

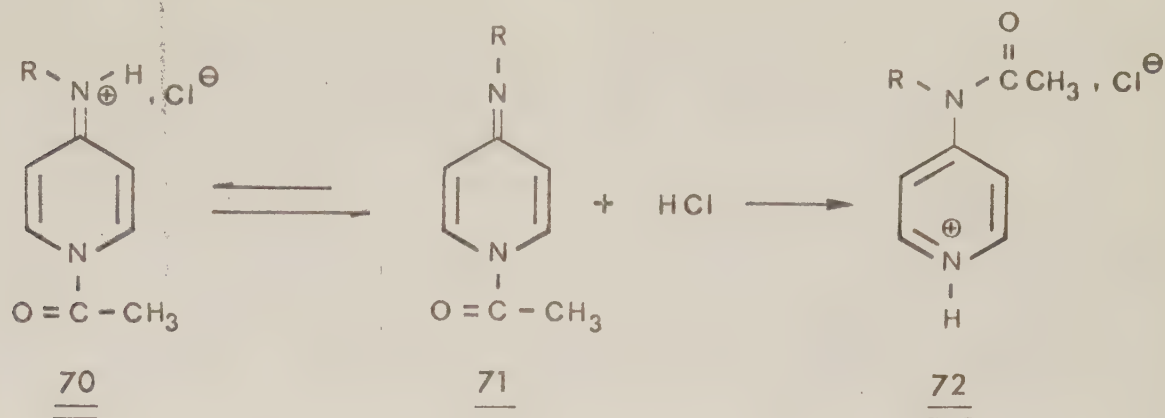


#### - Monoalkylamino-4 pyridines

Les chlorures d'acétyl-1 monoalkylamino-4 pyridinium sont moins stables que leur analogue non substitué. La transposition de l'acétyl-1 alkylamino-4 pyridinium 70 s'effectue déjà à 30°.

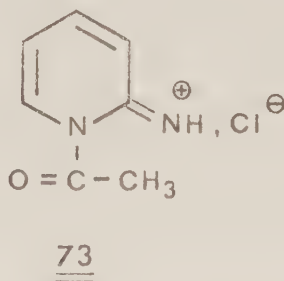


Il est probable que le chlorure 70, étant plus encombré au niveau de l'azote extra nucléaire, se dissocie plus rapidement en imine 71 et acide chlorhydrique, ce qui accélère la réaction.

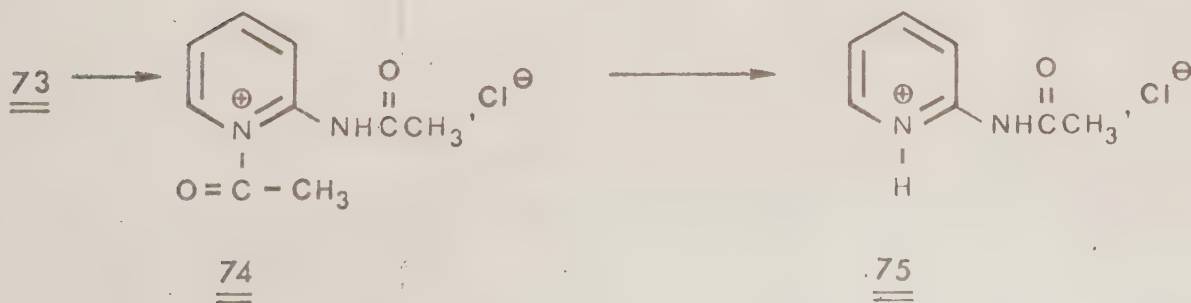


- Amino-2 pyridine

L' amino-2 pyridine acétylée sur azote nucléaire se transpose rapidement en acétamido-2 pyridinium 75. Le chlorure d'acétyl-1 amino-2 pyridinium 73, en suspension dans le nujol, présente en IR une bande à  $1755\text{ cm}^{-1}$  correspondant aux vibrations de la liaison C=O de la forme pyridonimmonium.



En suivant l'évolution des spectres en fonction du temps, cette bande disparaît rapidement pour donner une autre bande à 1830, fréquence identique à celle du carbonyle en 1 du produit doublement acétylé 74.





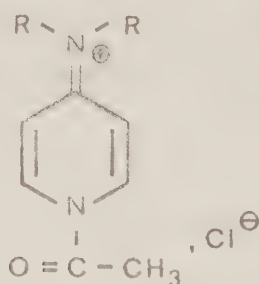
Celle-ci disparaît à son tour et on observe l'apparition d'une nouvelle absorption infra-rouge à  $1710\text{ cm}^{-1}$ , fréquence du carbonyle de l'acétamido-2 pyridinium 75.

Dans les mêmes conditions, la dissociation du dérivé acétylé de l'amino-2 pyridine ( $pK\ 6,9$ ) semble donc plus facile que celle du dérivé de l'amino-4 pyridine ( $pK\ 9,4$ ).

L'acétamido-2 pyridine est relativement peu basique ( $pK = 4,09$ ) et son produit diacétylé 74, préparé à part, est très instable. Nous avons pu prendre son spectre IR uniquement en le préparant directement sur des pastilles de NaCl dans le nujol.

### II.3.3. Détermination de structure

L'analyse par spectrophotométrie ultraviolette et infrarouge et par RMN des chlorures d'acétylpyridinium a montré que les produits ont une structure pyridonimmonium et que la mono-acétylation (primaire pour R-H) s'effectue sur l'azote du cycle.



76

Dans un travail sur la tautomérisation de l'aminopyridine, Batts et Spinner ont attribué la forme aromatique à la base libre et la forme pyridonimmonium à son chlorhydrate. La structure immonium des dérivés 1-méthylés a été également confirmée par IR et RMN (58) (cf. p. 41).

#### - Infra-rouge

##### . Vibrations du noyau

D'après Batts, la forme immonium est caractérisée en IR par un ensemble de vibrations  $\text{C}=\text{N}^+$  et  $\text{C}=\text{C}$  (vibrations de valences symétriques).





A



B

Les vibrations du type A correspondent à une absorption IR vers  $1650\text{ cm}^{-1}$  :  $1652\text{ cm}^{-1}$  pour le chlorure d'aminopyridinium 46 et  $1654\text{ cm}^{-1}$  pour l'iodure de méthyl-1 amino-4 pyridinium 48.

Les vibrations du type B correspondent à une absorption vers  $1535\text{ cm}^{-1}$  :  $1529$  pour 46 et  $1540$  pour 48.

Le rapport des intensités A/B est d'environ 1/0,75.

Pour les chlorures d'acétyl-1 amino-4 pyridinium (spectres dans le nujol), nous avons observé une première bande comprise entre  $1660$  et  $1640\text{ cm}^{-1}$  et une seconde moins intense entre  $1570$  et  $1530\text{ cm}^{-1}$  (voir tableau 10).

#### . Absorption du carbonyle

Cook (12) a étudié les spectres IR des sels de N-acyltrialkylammonium et il a attribué à la liaison C=O de l'acétyl-1 pyridinium une absorption à  $1804\text{ cm}^{-1}$ . D'après Staab (9) la possibilité de délocalisation de la charge positive portée par l'atome d'azote acétylé abaisse cette fréquence qui est, par exemple, de  $1785\text{ cm}^{-1}$  pour l'acétyl-1 méthyl-3 imidazolium. Pour des composés très voisins, le déplacement est proportionnel à la densité électronique sur l'atome d'azote (9).

Nous avons observé que les fréquences d'absorption varient de  $1755\text{ cm}^{-1}$  pour les chlorures d'acétyl-1 alkylamino-4 pyridinium, les plus basiques, à  $1780\text{ cm}^{-1}$  pour les dérivés de l' amino-4 pyridine. Pour l'acétyl-1 amino-2 pyridinium, la fréquence d'absorption est abaissée à  $1755\text{ cm}^{-1}$  par le voisinage du groupement  $\text{NH}_2$  en  $\alpha$ .



- R.M.N.. Déplacement chimique des protons du noyau

Le déplacement chimique des protons pyridiniques du chlorure d' amino-4 pyridinium est le résultat de l'addition de plusieurs effets. La perte d'aromaticité de l' amino-4 pyridine provoque un déplacement vers les champs forts (Effet I) ; l'apparition de la charge positive sur le noyau, vers les champs faibles (Effet II). L'effet I + II accompagnant le passage de l' amino-4 pyridine à son chlorhydrate a été constaté par Batts et Spinner (58).

Dans le cas des amines aliphatiques, le passage à l'amide (introduction d'un carbonyle) provoque un déplacement vers les champs faibles (Effet III) (68).

$$\begin{array}{ll}
 \text{I} & \Delta H_{\alpha} \longrightarrow \\
 & \Delta H_{\beta} \longrightarrow \\
 \text{II} & \Delta H_{\alpha} \longleftarrow \\
 & \Delta H_{\beta} \longleftarrow
 \end{array}
 \left. \vphantom{\begin{array}{l} \text{I} \\ \text{II} \end{array}} \right\}
 \begin{array}{ll}
 \Delta H_{\alpha} & = 0,1 \\
 \Delta H_{\beta} & = 0,35
 \end{array}
 \quad (\text{DMSO})$$

$$\begin{array}{ll}
 \text{III} & \alpha \longleftarrow \Delta \alpha = 0,25 - 1,0 \\
 & \beta \longleftarrow \Delta \beta = 0,1 - 0,3
 \end{array}$$

L'effet d'ensemble que nous avons observé expérimentalement dans le cas de l'acétyl-1 amino-4 pyridinium par rapport à l'amine de départ est en accord avec l'effet calculé en supposant l'additivité des effets I, II et III.

$$\begin{array}{ll}
 \Delta H_{\alpha} & \longleftarrow \quad 0,7 \text{ ppm} \\
 \Delta H_{\beta} & \longleftarrow \quad 0,5 \text{ ppm}
 \end{array}$$

En effet, le proton H  $\beta$  résonne à environ 7,0 ppm et H  $\alpha$  à 8,7 ppm.

. Déplacement chimique du méthyle

Les protons du  $\text{CH}_3$  du chlorure d'acétyle, de l'acide acétique et de l'anhydride acétique résonnent respectivement à 2,61, 2,05 et 2,13 ppm. Ils résonnent à 2,25 ppm dans le



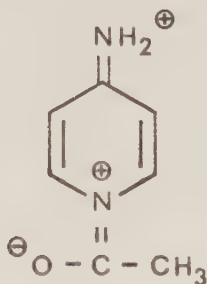
cas du chlorure de l'acétamido-4 pyridinium, à 2,76 dans celui de l'acétyl-1 hydroxy-2 pyridinium (62) et à 2,55 dans celui de l'acétyl-1 hydroxy-4 pyridine (63).

Nous observons que les déplacements chimiques des méthyles des chlorures d'acétyl-1 amino-4 pyridinium sont de 2,8 ppm valeur différente de celle de l'acétamido-4 pyridinium et proche de celles des acétyl-1 pyridones.

#### - Ultra-violet

Nous avons observé un important effet bathochrome en passant des aminopyridines à leurs dérivés acétylés. Déjà, la protonation de l'amino-4 pyridine provoque un déplacement vers les grandes longueurs d'onde par suite de l'augmentation du poids des structures immonium 46 (69).

La contribution de la forme "quinoïde" 77 qui a été décrite par Comrie (70) pour l'acétyl-1 dihydro-1, 4 pyridine et par Bollyky (64) pour le bis ( (1-H) pyridonyl-2) glyoxal, renforce encore ce déplacement bathochrome (voir tableau 9).



77

L'effet bathochrome n'existe pas dans la série des acétamido-4 pyridines ou l'acétyl ne se conjugue pas avec le noyau pyridinique ; il constitue donc une importante preuve de la structure.



Tableau 9

| Pyridine       | $\lambda_{nm}$      | HCl                   | -4Ac.HCl            | -1Me.HI             | -1Ac.HCl | -1Me-4Ac.HI         |
|----------------|---------------------|-----------------------|---------------------|---------------------|----------|---------------------|
| 4-amino        | 243 <sup>(55)</sup> | 262 <sup>(55)</sup>   | 266 <sup>(61)</sup> | 268 <sup>(69)</sup> | 290      | 272 <sup>(61)</sup> |
| 4-méthylamino- | 253 <sup>(55)</sup> | 271,5 <sup>(55)</sup> | 281 <sup>(61)</sup> |                     | 303      |                     |

Dans le tableau 9 sont reportés : la longueur d'onde correspondant au maximum d'absorption de l'aminopyridine et de la méthylamino-4 pyridine, leurs chlorhydrates, leurs dérivés acétylés en 4 et en 1 (-Ac.HCl), ainsi que celle de la méthyl-1 pyridonimmonium-4 (-1Me.HI), qui présente l'effet immonium mais pas l'effet de conjugaison du type quinoïde.



Tableau 10 récapitulatif (IR, UV, RMN) des dérivés étudiés des alkylamino-4 pyridines.

| Position de l'acétyle | alkyles              |              | UV $\lambda_{nm}$ $H_2O$ | IR $\nu_{C=O}$ $\nu_{C=N}$ | $\nu_{C=C}$ | RMN $CH_3$ -acétyle | $\delta$ en ppm |                |
|-----------------------|----------------------|--------------|--------------------------|----------------------------|-------------|---------------------|-----------------|----------------|
|                       | $R_1$                | $R_2$        |                          |                            |             |                     | $H_\alpha$      | $H_\beta$      |
| <u>46</u>             | H                    | H            | 262                      |                            | 1650 1529   |                     | 8,11            | 6,85           |
| <u>65</u>             | H                    | H            | 266                      |                            |             | 2,25                | 8,40            | 7,85( $D_2O$ ) |
| <u>66</u>             | H                    | H            | 290 ep 297               | 1780                       | 1645 1530   | 2,75                | 8,68            | 7,00           |
| <u>78</u>             | H                    | $CH_3$       | 303                      | 1770-50                    | 1650 1545   |                     |                 |                |
| <u>79</u>             | H                    | $(CH_3)_2CH$ | 304                      | 1772                       | 1645 1550   |                     |                 |                |
| <u>80</u>             | $CH_3$               | $CH_3$       | 313                      | 1755                       | 1660 1570   | 2,82                | 8,75            | 7,20           |
| <u>81</u>             | $CH_2(CH_2CH_2^-)_2$ |              | 316                      | 1755                       | 1650 1550   | 2,83                | 8,75            | 7,25           |
| <u>82</u>             | $O(CH_2CH_2^-)_2$    |              | 315                      | 1770                       | 1640 1550   | 2,80                | 8,72            | 7,18           |
| <u>68</u>             | H                    | H            |                          | 1800, 1730                 |             |                     |                 |                |
|                       | -1 et 4              |              |                          |                            |             |                     |                 |                |



### II.3.4. Propriétés physiques

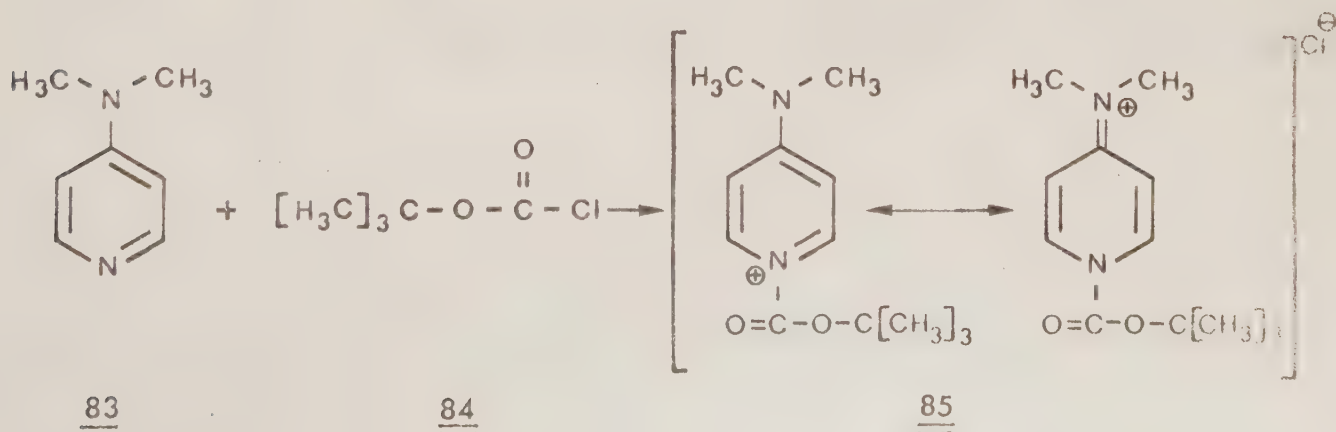
Les dérivés acétylés des aminopyridines réagissent avec les amines en milieu aqueux. Nous avons étudié l'hydrolyse et les propriétés physiques des chlorures de l'acétyl-1 pyridinium en vue de choisir comme modèle d'un nouvel agent acylant le produit le plus facile à conserver et à manipuler.

Nous avons choisi le dérivé de la diméthylaminopyridine (DMAP).

On pouvait s'attendre à ce que le dérivé acétylé de la pyridine la plus basique, la pipéridinopyridine, remplisse le mieux les conditions demandées. Mais le chlorure de Ac-DMAP est moins hygroscopique et cristallise mieux ; il est thermiquement stable tandis que l'acétyl-1 méthylamino-4 pyridinium et l'isopropylamino-4 pyridinium (même pK du groupement partant) se transposent en alkylacétamido-4 pyridine. Il est plus soluble dans les solvants organiques que le dérivé analogue de l'amino-pyridine et, en même temps, s'hydrolyse deux fois plus lentement que ce dernier dans l'eau (voir partie cinétique).

### II.4. Alcoxy-carbonylation (t-butyloxycarbonylation)

Alors que le chlorure de t-butyloxycarbonyl-1 méthyl-3 imidazolium est trop instable pour être employé à la température ordinaire (page 27), le chlorure de t-butyloxycarbonyl-1 diméthylamino-4 pyridinium (BOC-DMAP) 85 est stable et il est intéressant comme agent de blocage du groupement amine. Nous avons pu le préparer par action d'un excès de chlorocarbonate de t-butyle obtenu selon (71) avec la diméthylaminopyridine.



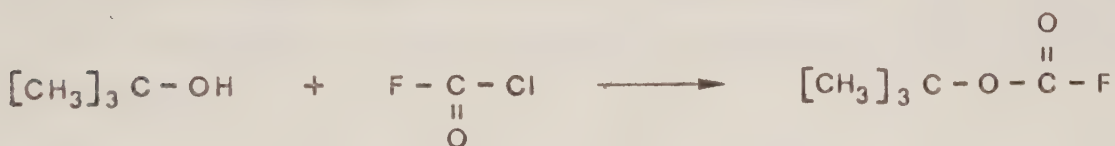


BOC-DMAP 85 est un produit cristallin qui peut être conservé plusieurs mois au réfrigérateur. Il est très soluble dans l'eau. Nous avons déterminé sa vitesse d'hydrolyse en suivant la diminution du maximum d'absorption en UV. A pH 5,5 (tampon acétate,  $\mu = 1$  (KCl) ) et à 25°,  $k = 5,4 \cdot 10^{-3} \text{ s}^{-1}$  et  $t_{1/2} = 125 \text{ s}$ . En milieu alcalin, l'hydrolyse et l'aminolyse de 85 sont très rapides.

La réaction avec les aminoacides permet de préparer des dérivés N-t-butyloxycarbonylés (BOC) très utilisés en raison de leur facilité de déblocage en milieu faiblement acide. Par suite de l'instabilité du chlorocarbonate de t-butyle, ces BOC-aminoacides sont généralement préparés au moyen d'autres dérivés de l'acide t-butyloxycarbonique.

Plusieurs composés ont été proposés dont les plus utilisés en synthèse sont l'ester de p-nitrophényle 1 et l'azide 3 ( $R = (\text{CH}_3)_3\text{CO}-$ ) (8).

Les groupements activants moins électronégatifs que le chlore permettent d'avoir un réactif plus stable, mais la réaction est lente, et leur emploi est limité. Le fluorocarbonate 86 décrit dernièrement par Schnabel (10) ne présente pas cet inconvénient, mais il est difficilement accessible.

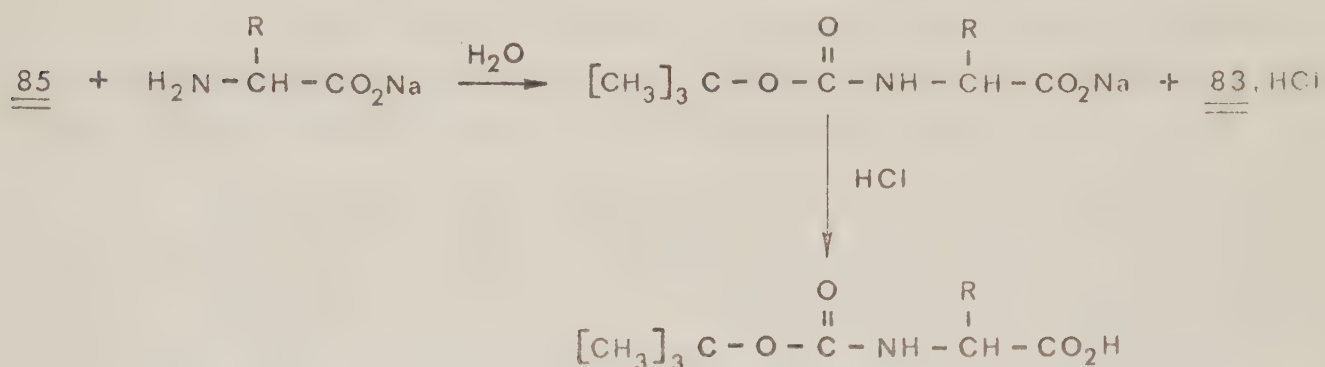


Sa préparation s'effectue à partir de fluorochlorure de carbonyle  $\text{F}-\overset{\text{O}}{\underset{\parallel}{\text{C}}}-\text{Cl}$  qui est lui-même peu accessible. Carpino (72) a passé en revue récemment les différentes méthodes de t-butyloxy carbonylation.

La réaction de BOC-DMAP avec les amines dans l'eau est terminée au bout de 10 mn. Nous avons préparé les produits suivants : t-BOC-glycine, t-BOC-L-acide glutamique, t-BOC- $\alpha$ -carbobenzoxy-L-lysine, Nt-BOC-L-sérine et t-BOC-glycinate d'éthyle. Ils sont caractérisés par leur point de fusion, leurs spectres IR et RMN.



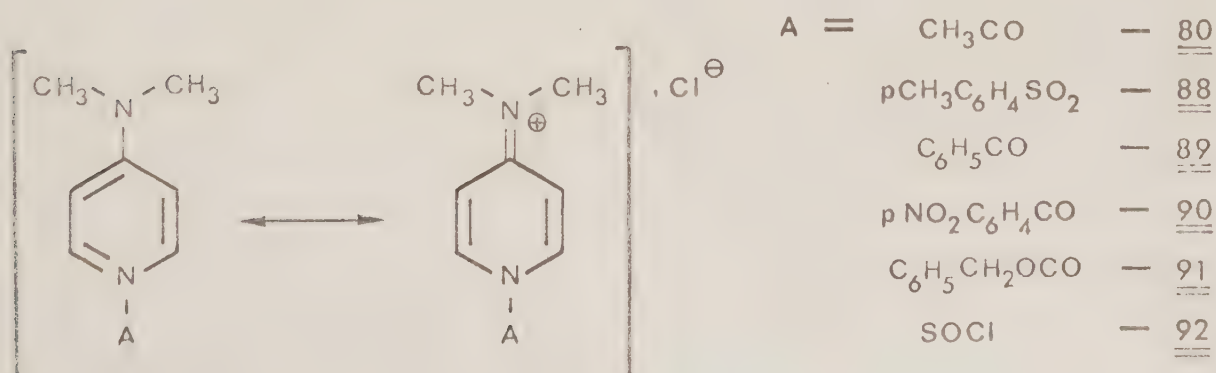
Les rendements de ces réactions sont généralement bons, mais dans le cas des t-BOC aminoacides, très soluble dans l'eau, où les carbamates ont été isolés par extraction au butanol, une purification supplémentaire est nécessaire pour se débarrasser des traces de chlorhydrate de diméthylamino-4 pyridinium.



## II.5. Autres dérivés acylés de la diméthylamino-4 pyridine et de l'amino-4 pyridine.

### II.5.1. Préparation des dérivés de la diméthylamino-4 pyridine

Nous avons préparé d'autres dérivés parmi les plus caractéristiques de la diméthylamino-4 pyridine pour étudier leurs propriétés "acylantes" vis-à-vis des amines : les chlorures de tosyl-, benzoyl-, p-nitrobenzoyl-, carbobenzoxy-1 diméthylamino-4 pyridinium.





Comme Ac-DMAP, ce sont des agents acylants bien plus stables en milieu aqueux que les dérivés analogues des alkyl-1 imidazoles. Pratiquement, en synthèse, ils ne présentent pas d'avantages par rapport aux sels de N-méthyl imidazolium à cause de leur faible réactivité et du prix plus élevé des matières premières.

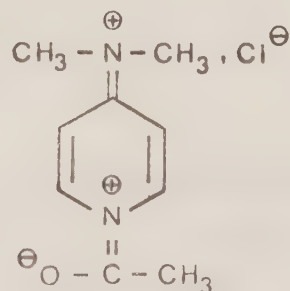
#### II.5.2. Structure des dérivés de la diméthylamino-4 pyridine

Nous avons complété le travail fait sur les dérivés acétylés des aminopyridines par l'étude en RMN, IR et UV des différents dérivés "acylés" de la diméthylaminopyridine.

Dans la série des dérivés acylés proprements dits, nous sommes passés d'un radical légèrement donneur méthyle à un substituant fortement attracteur, p-nitrophényle. Nous avons également étudié les dérivés alcoxycarbonylés, sulfonylés et phosphorylés.

Du point de vue spectral, par rapport aux autres amino-4 pyridines, une caractéristique supplémentaire est évidemment la présence de deux méthyles sur l'azote extra nucléaire. En RMN le déplacement de ces méthyles dépend de la densité de la charge sur l'azote et donc de la nature des substituants acyles en 1.

On constate que le déplacement chimique des méthyles est plus important dans le cas de l'acétyl-1 diméthylamino-4 pyridinium que dans celui du méthyl-1 diméthylamino-4 pyridinium. Ceci peut, peut-être, s'interpréter par l'intervention de formes quinoides du type



La participation de cette forme serait relativement importante dans le cas du dérivé acétylé et pratiquement nulle dans le cas du dérivé p-nitrobenzoylé (voir tableau 11).



En IR la bande correspondant à la vibration C=O est à  $1755\text{ cm}^{-1}$  pour le dérivé acétylé et à  $1799\text{ cm}^{-1}$  pour le dérivé p-nitrobenzoylé (voir tableau 11). Cette variation est due à la différence d'électronégativité du substituant, comme dans le cas de l'acétamido-2 pyridine étudiée par Sheinker (R de l'acyle =  $\text{CH}_3$ ,  $\text{CHCl}_2$ ,  $\text{CCl}_3$  et  $\text{CF}_3$ ). (73)

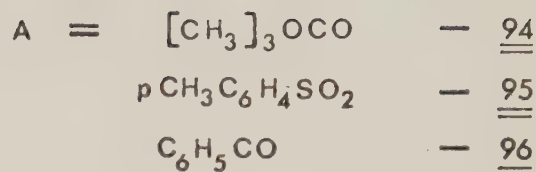
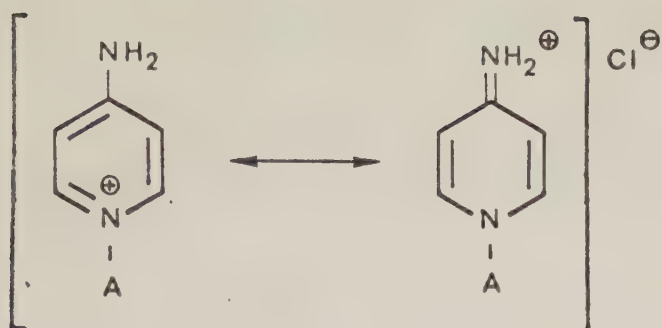
Tableau 11 - "acyl" - diméthylaminopyridines

| Produits  | "acyl"                                        | IR $\nu_{\text{C=O}}$ $\text{cm}^{-1}$<br>nujol | UV $\lambda$ nm<br>$\text{H}_2\text{O}$ | RMN $\delta_{-\text{CH}_3}$ ppm<br>$\text{D}_2\text{O}$ |
|-----------|-----------------------------------------------|-------------------------------------------------|-----------------------------------------|---------------------------------------------------------|
| <u>80</u> | $\text{CH}_3\text{CO}$                        | 1755                                            | 313                                     | 3,40                                                    |
| <u>89</u> | $\text{C}_6\text{H}_5\text{CO}$               | 1730                                            | 317                                     | 3,25                                                    |
| <u>90</u> | $\text{pNO}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{CO}$   | 1799                                            | 282                                     | 3,20                                                    |
| <u>85</u> | $(\text{CH}_3)_3\text{COCO}$                  | 1770                                            | 298                                     | 3,40                                                    |
| <u>91</u> | $\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2\text{OCO}$   | 1790                                            | 302                                     | 3,40                                                    |
| <u>88</u> | $\text{pCH}_3\text{C}_6\text{H}_4\text{SO}_2$ |                                                 | 302                                     | 3,17                                                    |
| <u>92</u> | $\text{SOCl}$                                 |                                                 | 282                                     | 3,20                                                    |
| <u>64</u> | $\text{PO}_3^{--}$                            |                                                 | 295                                     | 3,15                                                    |
| <u>48</u> | $\text{CH}_3\cdot\text{HI}$                   |                                                 |                                         | 3,17                                                    |
| <u>85</u> | DMAP                                          |                                                 | 261                                     | 2,90                                                    |
| <u>93</u> | DMAP.HCl                                      |                                                 | 280,5                                   | 3,15                                                    |

### II.5.3. Préparation des dérivés acylés de l' amino-4 pyridine

Outre le chlorure d'acétyl-1 amino-4 pyridinium, d'autres dérivés de cette pyridine sont stables à la température ambiante. Le chlorure de t-BOC-1 amino-4 pyridinium est plus hygroscopique que son analogue t-BOC-DMAP mais c'est également un agent t-butyloxyant des amines en milieu aqueux. Nous avons aussi préparé les chlorures de tosyl- et benzoyl-1 amino-4 pyridinium.





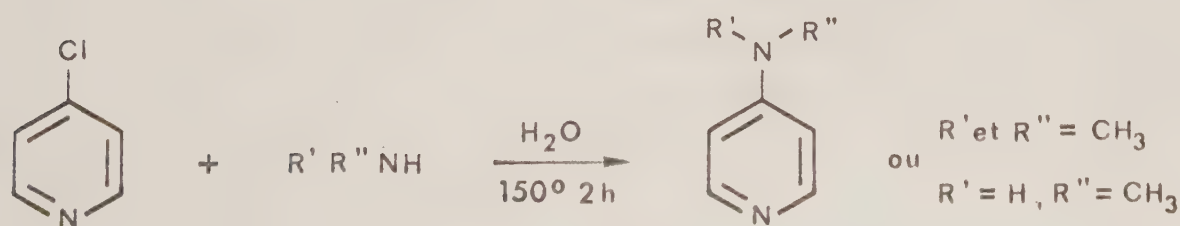
## II.6. Partie expérimentale

### II.6.1. Matières premières

Les méthyl-4 pyridine, hydroxy-2 et 4-pyridine, aminopyridine et diméthylamino-4 pyridine sont des produits commerciaux. Les autres matières premières sont des produits connus. Nous les avons préparées soit en suivant des modes opératoires déjà décrits, soit en généralisant la méthode de Pentimalli (74).

La méthoxy-4 pyridine a été préparée par la méthode de Hayaski (75).

Dans la littérature, il existe de nombreuses méthodes de préparation des aminopyridines, en particulier Pentimalli (74) a préparé la mono- et la diméthylamino-4 pyridine par la méthode suivante :

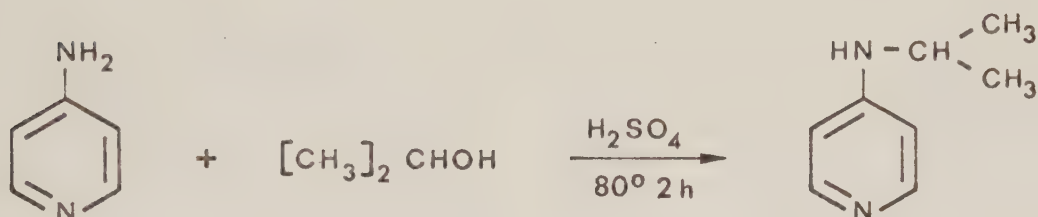




Nous avons généralisé cette méthode pour la préparation de la morpholino- et pipéridino-4 pyridine. Ces aminopyridines étaient déjà connues et les points de fusion des produits obtenus sont identiques à ceux donnés dans la littérature (76).

Burmistrov (77) a préparé l'isopropylamino-2 pyridine par réaction de l'isopropanol et l'acide sulfurique sur l'aminopyridine.

En transposant cette méthode au cas de l'amino-4 pyridine, nous avons obtenu l'isopropylamino-4 pyridine. Ce produit avait déjà été préparé avec un mauvais rendement par Wibaut (78).



L'acétamido-4 pyridine a été préparée par la méthode de Camps à partir de l'anhydride acétique et de l'aminé-4 pyridine (79).

## II.6.2. Phosphorylation des pyridines

### - Préparation des pyridines phosphorylées

- Préparation des chlorures de phosphoryl-1 méthoxy-4 pyridinium 52 et phosphoryl-1 méthyl-4 pyridinium 50

A une solution de 0,01 mole (0,93 g de méthyl-4 pyridine ou 1,19 g de méthoxy-4 pyridine) dans 5 ml d'eau, agitée et refroidie à 5°, on ajoute peu à peu, simultanément, 1,5 ml de  $\text{POCl}_3$  et 30 ml de solution de soude à 10%, de façon à maintenir le pH à 11, en contrôlant soigneusement la température. L'addition terminée, on ajoute 4 g de  $\text{BaCl}_2$  et on filtre les phosphates de baryum minéraux formés. Le filtrat est utilisé directement dans la réaction avec les amines.

- Préparation de la phosphoryl-1 pyridone-4 54

0,01 mole (0,95 g) d'hydroxy-4 pyridine a été traitée comme précédemment. Après avoir essoré les phosphates de



baryum, on fait précipiter le sel de baryum de la phosphoryl-1 pyridone-4 par addition au filtrat d'un volume double d'éthanol. Le produit peut être purifié par redissolution dans l'eau, filtration et précipitation par l'éthanol. Le rendement de la phosphorylation est de 70%. Le sel de lithium de la phosphoryl-1 pyridone-4 a été obtenu par échange de cation sur la résine échangeuse d'ions Dowex 50 standard, 20 à 50 mesh, sous forme de lithium ; 0,01 mole de produit et 10 g de la résine dans 10 ml d'eau sont agités pendant 15 mn ; le mélange réactionnel est filtré et le produit est précipité par un volume d'éthanol 5 fois plus grand.

Phosphoryl-1 pyridone-4  $C_5H_4NO_4P \cdot Ba \cdot 2H_2O$

Analyse élémentaire :

|        | C     | H    | N    | P    |
|--------|-------|------|------|------|
| cal    | 17,36 | 2,35 | 4,05 | 8,96 |
| trouvé | 17,78 | 2,28 | 4,02 | 8,99 |

RMN  $D_2O$   $\delta$  en ppm : 8,1 (m, 2H-CH  $\alpha$ ) ; 6,5 (m, 2H-CH  $\beta$ ) ;

IR nujol  $\nu$  C=O / C=C : 1660  $cm^{-1}$  et 1560  $cm^{-1}$

UV ( $H_2O$ )  $\lambda_{max}$  = 262 nm - UV (HCl 0,1N)  $\lambda$  = 240 nm

#### Préparation de la phosphoryloxy-2 pyridine 56

En utilisant les mêmes quantités de produits que précédemment et le même mode opératoire, on obtient à partir de l'hydroxy-2 pyridine le sel de baryum de la phosphoryloxy-2 pyridine avec un rendement de 30%. 10 g de résine Dowex lavés avec la solution aqueuse de cyclohexylamine sont ensuite agités avec le sel de baryum obtenu précédemment. La résine est filtrée. Par addition de 5 volumes d'éthanol au filtrat, on obtient le sel de dicyclohexylammonium de la phosphoryloxy-2 pyridine.

Phosphoryloxy-2 pyridine  $C_5H_4NO_4P \cdot Ba, H_2O$

Analyse élémentaire :

|        | C     | H    | N    | P    |
|--------|-------|------|------|------|
| cal    | 18,30 | 1,83 | 4,26 | 9,45 |
| trouvé | 18,08 | 1,74 | 4,22 | 8,92 |
|        | 18,28 | 1,94 | 4,14 | 9,19 |



RMN ( $D_2O$ ) : massif à  $\delta = 7$  à  $8,5$  ppm

IR<sub>nujol</sub> :  $1605$  et  $1570\text{ cm}^{-1}$  (forme aromatique du noyau)

UV ( $H_2O$ ) :  $\lambda_{\text{max}}$  :  $263\text{ nm}$ .

. Préparation du chlorure de phosphoryl-1 amino-4 pyridinium 57

En employant toujours le même mode opératoire, nous avons obtenu le sel de baryum du chlorure de phosphoryl-1 amino-4 pyridinium 57 avec un rendement de  $80\%$



Analyse élémentaire :

|        | C     | H    | N    | P    |
|--------|-------|------|------|------|
| cal    | 16,59 | 2,22 | 7,74 | 8,57 |
| trouvé | 15,65 | 2,22 | 7,75 | 8,93 |
|        | 15,40 | 2,21 | 7,53 | 8,75 |

IR  $1650$  et  $1540\text{ cm}^{-1}$  :  $C=N$  /  $C=C$  <sup>⊕</sup>

RMN  $D_2O$   $\delta$  en ppm  $8,5$  (m,  $2H-CH-\alpha$ )  $6,8$  (m,  $2H-CH \beta$ )

UV  $\lambda_{\text{max}}$  (HCl  $0,1N$ ) =  $272\text{ nm}$ .  $\log \epsilon = 4,41$

. Phosphorylation de l' amino-2 pyridine 58

La réaction de  $0,01$  mole ( $0,95\text{ g}$ ) d' amino-2 pyridine avec  $1,5\text{ ml}$  de  $POCl_3$  dans les conditions décrites pour les autres pyridines donne un mélange des sels de phosphoryl-1 amino-2 pyridinium 59 et de phosphoramido-2 pyridinium 60 en quantités variables.

A partir des spectres de RMN et IR du mélange obtenu, nous avons pu faire les attributions suivantes :

59 : IR :  $1660, 1550\text{ cm}^{-1}$  :  $C=N/C=C$  <sup>⊕</sup> ; RMN  $D_2O$  :  $\delta = 7,95$  (m,  $2H-H3$  et  $6$ )  $7,1$  (m,  $2H-H4$  et  $5$ ).

60 : IR :  $1620, 1575\text{ cm}^{-1}$  :  $C=C$  aromatiques ; RMN  $D_2O$  :  $\delta = 7,5$  (m,  $2H-H3$  et  $6$ ) ;  $6,5$  (m,  $2H-H4$  et  $5$ ).



. Préparation du chlorure de phosphoryl-1 isopropyl-amino-4 pyridinium 62

0,01 mole (0,137 g) d'isopropylamino-4 pyridine est dissoute dans 3 ml d'éthanol et ajoutée à une solution de 0,01 mole de sel de sodium du PMI dans 10 ml d'eau. Le mélange réactionnel est chauffé à 40° pendant deux h. Après refroidissement, on y ajoute 0,24 g de chlorure de baryum, on filtre et on précipite le produit par addition de 20 ml d'éthanol dans le filtrat.

Pour obtenir le sel de lithium du phosphoramide, on utilise le sel de lithium du PMI. Le produit de réaction est isolé par addition de 5 volumes d'éthanol. Rendement 90%.

$C_8H_{11}N_2PO_3$  Ba Cl, H<sub>2</sub>O N/P = 0,89 (voir Chap. I)

IR : 1650, 1580, 1500  $cm^{-1}$  :  $C=N/C=C$  ;  $RMN_{D_2O}^{\oplus}$  :  $\delta = 8,6$  (m, 2H-H  $\alpha$ ) ;  
6,65 (m, 2H-H  $\beta$ ) ; 3,6 (m, 1H-CH) ; 1,5 (d, 6H-CH<sub>3</sub>) ;

UV :  $\lambda_{max}$  (HCl 0,1N) = 282 nm. log  $\epsilon$  : 4,33

. Préparation du chlorure de phosphoryl-1 diméthyl-amino-4 pyridinium 64

Une solution de 3,53 g (0,01 mole) de PMI dans 20 ml d'eau est ajoutée à une solution de 0,011 mole de diméthyl-amino-4 pyridine dans 10 ml d'eau. Le mélange réactionnel est chauffé à 60° pendant 1 h. Le phosphoramide est précipité par addition de 60 ml d'éthanol et filtré. Rendement 40%.

Le produit obtenu présente les mêmes caractéristiques UV que celui cité par Lawlor (67).

IR : 1655 et 1540  $cm^{-1}$  :  $C=N/C=C$  ;  $RMN_{D_2O}^{\oplus}$  :  $\delta = 8,2$  (m, 2H-H  $\alpha$ ) ;  
6,85 (m, 2H-H  $\beta$ ) ; 3,15 (s, 6H-CH<sub>3</sub>) ;  $\lambda$  (HCl 0,1N) = 2,88 nm.

- Aminolyse et alcoololyse

. Aminolyse des chlorures de phosphoryl-1 méthyl-4 pyridinium 50 et de phosphoryl-1 méthoxy-4 pyridinium 52

La réaction d'aminolyse des chlorures de phosphoryl-1 méthyl-4 pyridinium 50 et de phosphoryl-1 méthoxy-4 pyridinium 52 a



été effectuée sur un mélange réactionnel brut (filtrat obtenu après la phosphorylation de 0,01 mole de ces pyridines par  $\text{POCl}_3$  (voir page 66)).

Une solution 1M de 0,01 mole d'éthanolamine a été ajoutée au filtrat. On agite la solution pendant 30 mn à la température ambiante, puis on additionne un volume double d'éthanol, ce qui fait précipiter le sel de baryum de N-phosphoryl éthanolamine. Le produit a été purifié et identifié comme dans le chapitre I.

Dans ces conditions, on obtient un rendement en phosphoramide de 40% en partant de 50, et de 60% en partant de 52.

. Alcoololyse de la phosphoryl-1 pyridone-4 54

Dans une suspension de 0,01 mole de sel de lithium de la phosphoryl-1 pyridone-4 54 dans 5 ml de méthanol ou éthanol, on fait passer un courant d'HCl sec pendant 10 mn environ. Le mélange réactionnel est évaporé et le résidu dissous dans l'eau. Après avoir ajouté 0,01 mole de  $\text{BaCl}_2$ , le phosphate de méthyle ou d'éthyle est précipité par addition d'alcool. Les esters de méthyle ou d'éthyle sont isolés avec un rendement de 90%.

La réaction précédente, effectuée avec une quantité équimolaire de méthanol ou d'éthanol, en utilisant l'acétonitrile ou l'éther comme solvant, donne un rendement de 50% de produit phosphorylé.

. Alcoololyse de la phosphoryloxy-2 pyridine 60

0,01 mole de sel de cyclohexylammonium de la phosphoryloxy-2 pyridine 60 en suspension dans 5 ml de méthanol ou d'éthanol a été chauffé à  $60^\circ$  pendant 1 h. Après avoir évaporé l'alcool, le résidu est traité comme dans le cas de la phosphorylation par la phosphoryl-1 pyridone-4. Le rendement en phosphate de méthyle ou d'éthyle est de 90%.



Comme dans le cas précédent, cette méthode ne s'applique pas aux alcools plus longs.

- Hydrolyse acide des dérivés phosphorylés des hydroxy-amino-, isopropylamino-, diméthylamino-4 pyridines.

L'hydrolyse des chlorures de phosphoryl-1 hydroxy-4 pyridinium et phosphoryl-1 amino-4 pyridinium a été suivie par spectrophotométrie UV sur le spectrophotomètre Cary 15. Les mesures ont été effectuées dans l'acide chlorhydrique 0,1 N à 27°. La concentration en produit était de l'ordre de  $10^{-4}$  M.

Les constantes de vitesses ont été déterminées en suivant la diminution du maximum d'absorption des produits phosphorylés. La réaction est du premier ordre en ions phosphoryl pyridinium. Le  $k_{obs}$ , le  $t_{1/2}$  de réaction et  $\lambda$  (longueur d'onde) du point isobestique et de mesure sont reportés dans le tableau 12 :

Tableau 12

| Produits  | isobest.<br>$\lambda$ nm | $\lambda$ nm | $t_{1/2}$ (mn) | $k_{obs}$ (mn <sup>-1</sup> ) |
|-----------|--------------------------|--------------|----------------|-------------------------------|
| <u>53</u> | 232                      | 240          | 2,1            | $3,3 \cdot 10^{-1}$           |
| <u>57</u> | 262                      | 280          | 184            | $3,75 \cdot 10^{-3}$          |
| <u>62</u> | 249                      | 290          | 451            | $1,53 \cdot 10^{-3}$          |
| <u>64</u> | 271                      | 295          | 455            | $1,52 \cdot 10^{-3}$          |

Dans les mêmes conditions, les valeurs obtenues pour le PMI 14 sont les suivantes (concentration  $0,5 \cdot 10^{-4}$  M).

$\lambda$  isobest = 214 nm,  $\lambda$  mesure = 210 nm ;  $t_{1/2}$  = 57 mn ;

$k_{obs} = 1,2 \cdot 10^{-2}$  mn<sup>-1</sup>



### II.6.3. Acétylation des pyridines

#### - Préparation des chlorures d'acétyl-1 alkylamino-4 pyridinium

- Préparation des chlorures d'acétyl-1 mono et di-alkylamino-4 pyridinium 78, 79, 80, 81, 82

A une solution de 0,01 mole d'alkylamino-4 pyridine dans 100 ml d'éther sec, agitée et refroidie à 5°, on ajoute 0,011 mole de chlorure d'acétyle (0,78 ml). L'addition finie, le mélange réactionnel est agitée à froid pendant 10 mn, puis le précipité de chlorure d'acétyl-1 alkylamino-4 pyridinium est filtré et lavé à l'éther sec. Les produits sont conservés au réfrigérateur à l'abri de l'humidité. Les rendements de ces réactions sont quantitatifs. Les caractéristiques spectrales des produits obtenus sont résumées dans le tableau 13.

Dans le cas des chlorures d'acétyl-1 monoalkylamino-4 pyridinium 78 et 79 qui se transposent dans la solution, nous n'avons pas pu prendre le spectre RMN.

- Préparation du chlorure d'acétyl-1 amino-4 pyridinium 66

0,01 mole d'amino-4 pyridine 43 (0,94 g) est dissoute dans 50 ml de THF anhydre, et traitée comme précédemment.

Tableau 13

Les caractéristiques spectrales UV, IR, RMN des chlorures d'acétyl-1 alkylamino-4 pyridinium.

| Produits  | alkyle                                                           |                                    | UV<br>$\lambda$ nm | IR<br>nujol<br>C=O | $\nu_{cm^{-1}}$<br>$\oplus$<br>C=N/C=C | RMN (DMSO) $\delta$ ppm |           |                         |
|-----------|------------------------------------------------------------------|------------------------------------|--------------------|--------------------|----------------------------------------|-------------------------|-----------|-------------------------|
|           | R <sub>1</sub>                                                   | R <sub>2</sub>                     |                    |                    |                                        | H $\alpha$              | H $\beta$ | CH <sub>3</sub> -acétyl |
| <u>66</u> | H                                                                | H                                  | 290ep297           | 1780               | 1645 1550 1530                         | 8,68                    | 7,0       | 2,75                    |
| <u>80</u> | CH <sub>3</sub>                                                  | CH <sub>3</sub>                    | 313                | 1755               | 1660 1590 1570                         | 8,75                    | 7,2       | 2,82                    |
| <u>79</u> | H                                                                | (CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CH | 304                | 1772               | 1645 1595 1550<br>ep25                 |                         |           |                         |
| <u>78</u> | H                                                                | CH <sub>3</sub>                    | 303                | 1770-50            | 1650 1585 1545                         |                         |           |                         |
| <u>82</u> | O(CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -) <sub>2</sub>                |                                    | 315                | 1770               | 1640 1570 1550                         | 8,72                    | 7,18      | 2,70                    |
| <u>81</u> | CH <sub>2</sub> (CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -) <sub>2</sub> |                                    | 316                | 1755               | 1650 1580 1550                         | 8,75                    | 7,20      | 2,83                    |



• Acétylation de l' amino-2 pyridine

En employant une méthode analogue à celle de l'acétylation de l' amino-4 pyridine à partir de l' amino-2 pyridine et du chlorure d'acétyle, on obtient le chlorure d'acétyl-1 amino-2 pyridinium 73. Le produit présente en IR une bande carbonyle à  $1755\text{ cm}^{-1}$ . Il se transpose rapidement en chlorure d'acétamido-2 pyridinium 75 - en IR apparition d'une absorption à  $1710\text{ cm}^{-1}$ .

- Préparation des chlorures d'acétyl-1 acétamido-4 pyridinium 68 et de tosyl-1 acétamido-4 pyridinium 69

0,01 mole (0,14 g) d'acétamido-4 pyridine dissoute dans 10 ml de THF est traitée par 0,01 mole de chlorure d'acétyle ou de tosyte. Les chlorures de tosyl-1 acétamido-4 pyridinium 69 et d'acétyl-1 acétamido-4 pyridinium 68 précipitent, son filtrés et lavés à l'éther sec. Les fréquences d'absorption IR de ces produits sont reportées dans le tableau 14.

Tableau 14

| Produits  | C=O $\nu\text{ cm}^{-1}$ |      | C=C -pyridine $\text{cm}^{-1}$ |      |      | RSO <sub>2</sub> N $\text{cm}^{-1}$ |      |
|-----------|--------------------------|------|--------------------------------|------|------|-------------------------------------|------|
|           | Position 1 et -4         |      |                                |      |      |                                     |      |
| <u>68</u> | 1800                     | 1730 | 1645                           | 1590 | 1535 |                                     |      |
| <u>69</u> |                          | 1720 | 1640                           | 1585 | 1510 | 1320                                | 1190 |

- Transposition du chlorure d'acétyl-1 amino-4 pyridinium 66

• Transposition dans l'anhydride acétique en présence d'acétate d'argent

0,001 mole de chlorure d'acétyl-1 amino-4 pyridinium 66 et 0,001 mole d'acétate d'argent en suspension dans 5 ml d'anhydride acétique sont agités à  $25^{\circ}$  pendant 15 mn. Le mélange réactionnel est filtré. Après évaporation à sec du filtrat, le produit est identifié par comparaison de ses spectres infra-rouge et UV avec les spectres d'un échantillon authentique d'acétamido-4 pyridine. Rendement 50%.



. Transposition par les amines tertiaires

A une solution d'environ  $10^{-4}$  mole de chlorure d'acétyl-1 amino-4 pyridinium 66 dans l'acétonitrile, on ajoute  $10^{-3}$  mole de triéthylamine ou de trioctylamine. La disparition du produit de départ a été suivie par spectrophotométrie UV à  $\lambda$  290 nm, l'apparition parallèle d'acétamido-4 pyridine à 240 nm.

II.6.4. Autres "acylations"

- Diméthylamino-4 pyridine

. Chlorure de t-butyloxycarbonyl-1 diméthylamino-4 pyridinium 85

Le chlorure de t-butyloxycarbonyl-1 diméthylamino-4 pyridinium est synthétisée à partir du chlorocarbonate de t-butyle et de la diméthylamino-4 pyridine. Le chlorocarbonate de t-butyle, instable à la température ambiante, est préparé directement avant la réaction et utilisé à l'état brut.

Dans un mélange refroidi à  $-70^{\circ}\text{C}$  de 0,1 mole de t-butanol et de 0,2 mole de phosgène dans 200 ml d'éther anhydre, on ajoute 0,1 mole de pyridine dissoute dans 50 ml d'éther. Après 3 h d'agitation, le chlorhydrate de pyridine est filtré et l'excès de phosgène est évaporé sous vide à  $10^{\circ}$ . Après addition de 0,01 mole de diméthylamino-4 pyridine dissoute dans 50 ml d'éther, le chlorure de t-butyloxycarbonyl-1 diméthylamino-4 pyridinium 85 précipite avec un rendement quantitatif par rapport à l'amine. Il est purifié par dissolution dans le chlorure de méthylène et précipitation à l'éther (F décomp.  $50^{\circ}$ ).

. Autres chlorures d'"acyl"-1 diméthylamino-4 pyridinium

Le diméthylamino-4 pyridine réagit avec le chlorure de benzoyle, le p-nitrobenzoyle, le chlorocarbonate de benzoyle, le chlorure de tosyle et le chlorure de thionyle, dans les mêmes conditions qu'avec le chlorure d'acétyle. Les caractéristiques spectrales de tous les chlorures d' "acyl"-1 diméthylamino-4 pyridinium obtenus sont reportées dans le tableau 15.



Tableau 15

| Produits  | "Acyl"              | UV<br>$\lambda$ nm | RMN (DMSO) $\delta$ ppm |            |           | IR (nujol) $\nu$ cm <sup>-1</sup> |
|-----------|---------------------|--------------------|-------------------------|------------|-----------|-----------------------------------|
|           |                     |                    | CH <sub>3</sub>         | H $\alpha$ | H $\beta$ |                                   |
| <u>88</u> | $(CH_3)_3CCH_2SO_2$ | 302                | 3,17                    | 8,18       | 6,96      | 1640, 1590, 1340, 1180-90         |
| <u>89</u> | $C_6H_5CO$          | 317                | 3,25                    | 8,38       | 7,10      | 1730, 1650, 1600, 1565, 1535      |
| <u>91</u> | $C_6H_5CH_2OCO$     | 302                | 3,40                    | 8,65       | 7,12      | 1790, 1770, 1655                  |
| <u>90</u> | $pNO_2C_6H_4CO$     | 282                | 3,20                    | 8,20       | 6,98      | 1799, 1710-30 1645                |
| <u>92</u> | $SOCl$              | 282                | 3,20                    | 8,20       | 6,98      |                                   |
| <u>85</u> | $(CH_3)_3COCO$      | 298                | 3,36                    | 8,60       | 7,05      | 1770, 1645, 1656, 1285-1220       |

- Aminopyridine

A 0,01 mole d'amino-4 pyridine dans 50 ml de THF, on ajoute 0,011 mole de chlorocarbonate de t-butyle, ou de chlorure de benzoyle, ou de chlorure de tosyl. Le précipité des chlorures de t-BOC, benzoyle, tosyl-1 amino-4 pyridinium 94, 96 et 95 est essoré et lavé à l'éther sec. Les caractéristiques spectrales UV, IR et RMN des produits 94, 96 et 95 sont indiquées dans le tableau 16.

Tableau 16

| Produits  | "Acyl"           | UV<br>$\lambda$ H <sub>2</sub> O nm | IR (nujol) $\nu$ cm <sup>-1</sup> | RMN (DMSO) $\delta$ ppm |           |                 |
|-----------|------------------|-------------------------------------|-----------------------------------|-------------------------|-----------|-----------------|
|           |                  |                                     |                                   | H $\alpha$              | H $\beta$ | NH <sub>2</sub> |
| <u>94</u> | t-BOC            | 284 ep 290                          | 1780, 1650, 1530                  | 8,65                    | 7,1       | 8,35            |
|           | $\phi-C=O$       | 295                                 | 1740, 1655, 1535                  |                         |           |                 |
| <u>95</u> | $pCH_3\phi SO_2$ | 295 ep 291                          | 1650, 1530, 1320<br>1170-80       | 8-8,25                  | 6,9       | 8-8,25          |



- Aminolyse des chlorures d'alcoyrcarbonyl- et d'acyl-pyridinium

. Mode opératoire général

Les réactions de blocage des groupements amino par des chlorures d'alcoyrcarbonyl ou d'acyl-pyridinium sont effectuées de la façon suivante : à une solution de 0,01 mole d'amine dans 10 ml d'eau, on ajoute, par portions, 0,01 mole de chlorure d' "acyl"-1 amino-4 pyridinium. Après avoir agité pendant 10 mn à la température ambiante, le mélange réactionnel est acidifié jusqu'à pH 3 et le produit réactionnel (carbamate ou amide) est obtenu par filtration ou extraction avec un solvant organique.

. Amines aliphatiques

De cette façon, en employant la cyclohexylamine et le chlorure de l'acétyl-1 amino-4 pyridinium, nous avons obtenu, après extraction à l'éther, le cyclohexylacétamide avec un rendement de 60% (F = 106°). (45)

. Aminoacides

Dans le cas des aminoacides, le mode opératoire est légèrement modifié. 0,01 mole d'acinoacide est dissous dans 10 ml de soude N, puis traitée comme précédemment.

. t-butyloxyrcarbonylation des aminoacides

Par suite de la fragilité des groupements t-BOC en milieu acide, le mélange réactionnel est refroidi à 0° et acidifié avec l'acide chlorhydrique à 10% jusqu'à pH3.

Pour les t-BOC aminoacides, très solubles dans l'eau, le rendement peut être amélioré par extraction au butanol. Le butanol est évaporé et le résidu est repris au chloroforme ou à l'acétate d'éthyle, filtré, et le filtrat évaporé à sec. Les produits obtenus ont été caractérisés par leur point de fusion et leur spectre RMN.



BOC-glycine : F=85° ; Rdt : 85% ;  $\delta$  (DMSO) : 1,45 (s,9,CH<sub>3</sub>) ;  
3,91 (s,2,CH<sub>2</sub>).

BOC-acide glutamique : F=115° ; Rdt : 70% (extraction au butanol)

RMN :  $\delta$  (D<sub>2</sub>O) : 1,40 (s,9,CH<sub>3</sub>) ; 2,1 (m,2,H  $\beta$ ) ; 2,45 (m,2,H  $\gamma$ ) ;  
4,15 (m,1,H  $\alpha$ ).

$\epsilon$ -BOC- $\alpha$ -Z-lysine : Rdt : 80% (extraction au CHCl<sub>3</sub>) : 1,45 (s,9,CH<sub>3</sub>)  
3,05 (m,2,H  $\epsilon$ ) ; 4,35 (m,1,H  $\alpha$ ) ; 5,08 (s,2,CH<sub>2</sub>) ;  
5,9 (m,1,NH) ; 6,3 (m,1,NH) ; 7,26 (s,5,ArH) ;  
9,75 (s,1,OH).

N-BOC-sérine : Rdt : 60% (butanol) ;  $\delta$  (D<sub>2</sub>O) : 1,45 (s,9,CH) ;  
3,8 (m,3,CH<sub>2</sub>-CH).

BOC-glycinate d'éthyle : Rdt : 90% (CHCl<sub>3</sub>) ;  $\delta$  (CDCl<sub>3</sub>) :  
1,25 (t,3,CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>) ; 1,45 (s,9,(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>) ; 3,88 (d,2,H ) ;  
4,2 (q,2,OCH<sub>2</sub>-).



## CHAPITRE III

HYDROLYSE COMPAREE DES CHLORURES D'ACÉTYL-1 ALKYL-3 IMIDAZOLIUM ET DES CHLORURES D'ACÉTYL-1 ALKYLAMINO-4 PYRIDINIUM

Dans le but de sélectionner les meilleurs agents "acylants", nous avons comparé, sur le plan quantitatif, les deux séries d' "acyl" ammonium hétérocycliques étudiés précédemment du point de vue préparatif.

Nous avons fait cette étude quantitative avec les dérivés acylés les plus simples, les dérivés acétylés. Pour cela, nous avons préparé une série de chlorures d'acétyl-1 alkyl-3 imidazolium et nous les avons comparés avec les acétyl-1 alkylamino-4 pyridiniums étudiés dans le chapitre II.

Les dérivés acétylés ont l'avantage sur les dérivés phosphorylés de ne posséder qu'une seule forme ionique en solution et ils s'hydrolysent rapidement. Nous avons dû, toutefois, nous limiter à l'étude de l'hydrolyse spontanée, car l'hydrolyse alcaline et l'aminolyse de ces produits sont toutes deux extrêmement rapides et auraient nécessité l'emploi de stopped-flow, appareil que nous n'avions pas à notre disposition.

III.1. Hydrolyse spontanée

L'étude de l'hydrolyse spontanée nous a permis cependant de comparer les deux séries d'acylammonium entre elles ainsi qu'avec la série des sels d'acétyl-1 alkyl pyridinium.

Les travaux de Wolfenden et Jencks (15) sur l'hydrolyse de l'acétyl-1 méthyl-3 imidazolium montrent que la constante nucléophile de l'eau vis-à-vis de cet imidazole acétylé,  $k_{H_2O}$ , peut aisément être déduite des résultats expérimentaux.

En effet, l'équation de vitesse est :

$$-\frac{d[Ac\ Im]}{dt} = k_{obs} [Ac\ Im]$$



$$\text{avec } k_{\text{obs}} = k_{\text{H}_2\text{O}} + k_{\text{H}^+} [\text{H}^+] + k_{\text{OH}^-} [\text{OH}^-] + k_{\text{B}} [\text{B}] + k_{\text{BH}^+} [\text{BH}^+]$$

A concentration nulle en tampon, il n'y a plus de catalyse générale basique ou acide et l'expression précédente se réduit à :

$$k_{\text{hyd}} = k_{\text{H}_2\text{O}} + k_{\text{H}^+} [\text{H}^+] + k_{\text{OH}^-} [\text{OH}^-]$$

Comme le montre la figure page 7, entre pH 1 et pH 6,  $k_{\text{hyd}}$  est indépendant du pH.  $k_{\text{H}^+} [\text{H}^+]$  et  $k_{\text{OH}^-} [\text{OH}^-]$  sont négligeables et  $k_{\text{hyd}} = k_{\text{H}_2\text{O}}$  (hydrolyse spontanée).

La variation de  $k_{\text{hyd}}$  en fonction du pH est du même type (palier entre pH 1 et 6) pour tous les autres chlorures d'acétyl-1 alkyl-3 imidazolium étudiés. Nous avons observé des paliers analogues dans l'hydrolyse des acétyl-1 alkylamino-4 pyridiniums. La figure 1 montre la variation de la constante de vitesse d'hydrolyse du chlorure d'acétyl-1 diméthylamino-4 pyridinium en fonction du pH, à 25°C, à force ionique constante  $\mu=1$  (maintenue par addition de KCl). La réaction a été étudiée en suivant la diminution de la densité optique du produit acétylé par la spectrophotométrie en UV.

Ayant mesuré les constantes des vitesses d'hydrolyse  $k_{\text{H}_2\text{O}}$  pour tous nos dérivés acétylés (voir tableau 17), nous avons déterminé les constantes nucléophiles du type Brönsted  $\beta'$  pour chacun des séries étudiées.

### III.2. Relation de Brönsted

La relation proposée par Brönsted (80) pour la catalyse générale basique est la suivante :

$$\log k_{\text{B}} = C + \beta \text{p}K_{\text{BH}^+}$$

$k_{\text{B}}$  = constante de vitesse due aux accélérations de la réaction par la base.



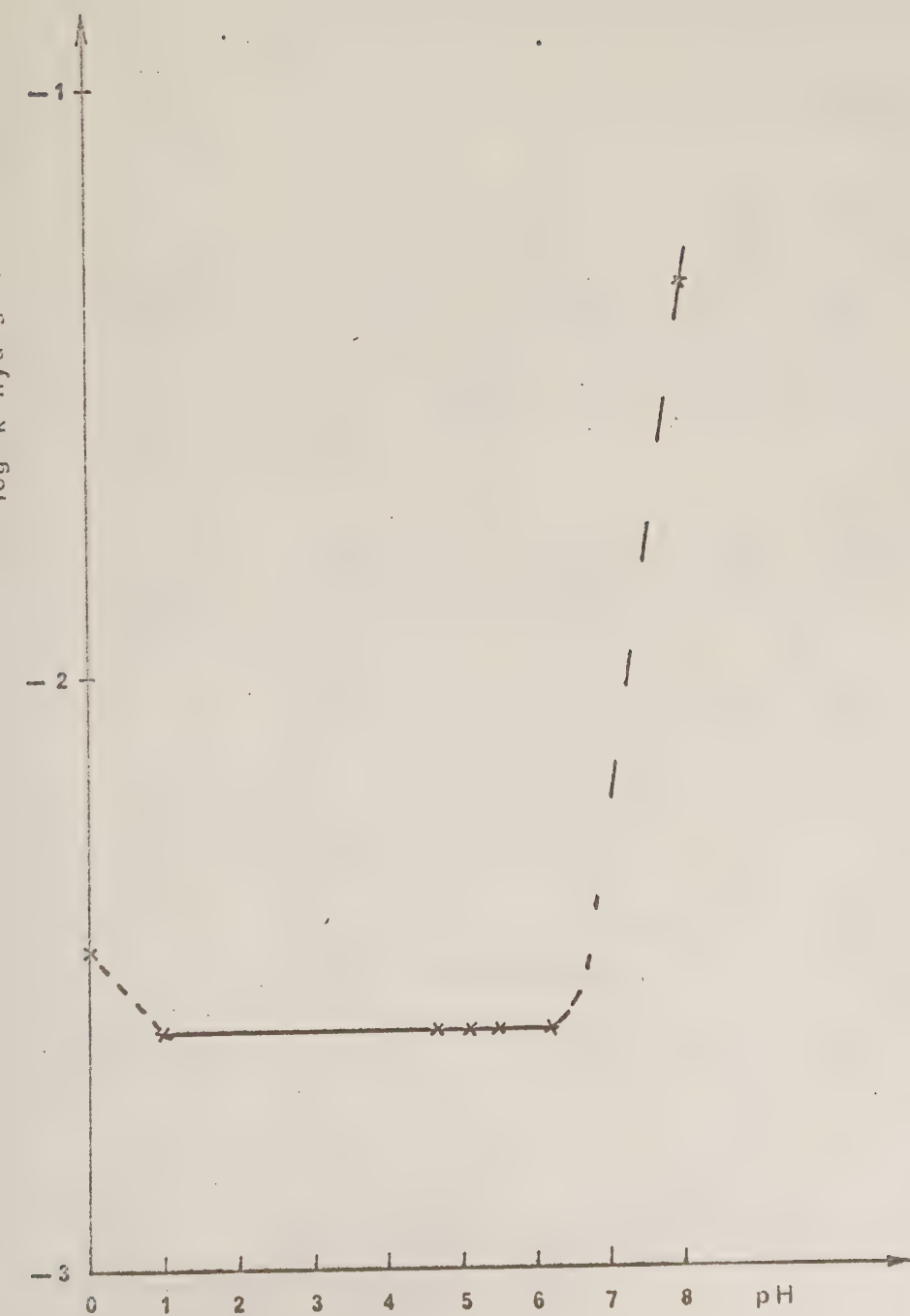


Figure 1.



$K_{BH^+}$  = constante de dissociation de l'acide conjugué de la base.

$\beta$  = mesure de la sensibilité de la réaction à la catalyse basique.

Bruice et Lapinski (81) ont montré que l'équation de Brønsted peut être également utilisée dans le cas des réactions nucléophiles. Lorsqu'on porte  $\log k_n$  ( $k_n$  est la constante de vitesse de la réaction nucléophile) en fonction du pK de l'acide conjugué du nucléophile attaquant, on obtient des droites de pente  $\beta$ . A chaque famille de nucléophiles correspond une droite de pente différente.

$$\log k_n = C + \beta \text{ pK}_{BH^+}$$

La corrélation entre la constante de vitesse  $k_n$  et le pK de l'acide conjugué du groupement partant est du même type.

$$\log k_n = C - \beta' \text{ pK}_{BH^+}$$

Les valeurs de  $\beta$  et  $\beta'$  dans le transfert de l'acétyle sont comprises entre 0 et 1,7 (82). Elles renseignent sur le degré d'avancement de la réaction dans l'état de transition. Si  $\beta$  est petit, la liaison nucléophile-carbonyle est peu avancée. S'il est grand, la liaison est presque entièrement formée dans l'état de transition.

Si  $\beta'$  est petit, la liaison carbonyle-groupement partant est peu rompue dans l'état de transition. S'il est grand, la liaison est presque entièrement rompue.

Très récemment, Fersht et Jencks (21) ont observé qu'il y a une variation parallèle des valeurs absolues de  $\beta$  et  $\beta'$  et ils proposent de distinguer 3 grands types d'états de transition dans les transferts d'acyle :

1 - L'état de transition ressemble aux produits de départ :  $\beta$  et  $\beta'$  sont petits.

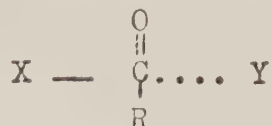


2 - L'état de transition est "symétrique" :  $\beta$  et  $\beta'$  sont de l'ordre de 0,8.





3 - L'état de transition ressemble aux produits finaux :  $\beta$  et  $\beta'$  sont grands.



### II.3. Résultats et discussion

Nous avons porté sur la figure 2, pour les deux séries d'acylammoniums étudiées, le logarithme de la constante de vitesse  $k_{\text{H}_2\text{O}}$  (correspondant au palier) en fonction du pK de l'acide conjugué du groupement partant. Les valeurs sont tirées du tableau 17.

Tableau 17

| Produits   | Imidazoles                                    |                                    |      |                                        | Produits  | Pyridines                                                        |                 |      |                                        |
|------------|-----------------------------------------------|------------------------------------|------|----------------------------------------|-----------|------------------------------------------------------------------|-----------------|------|----------------------------------------|
|            | R <sub>3</sub>                                | R <sub>2</sub> ou R <sub>4</sub>   | pK   | $k_{\text{H}_2\text{O}} \text{s}^{-1}$ |           | R'                                                               | R''             | pK   | $k_{\text{H}_2\text{O}} \text{s}^{-1}$ |
| <u>97</u>  | CH <sub>3</sub>                               | NH <sub>2</sub>                    | 8,65 | $12 \cdot 10^{-4}$                     | <u>81</u> | CH <sub>2</sub> (CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -) <sub>2</sub> |                 | 9,60 | $21 \cdot 10^{-3}$                     |
| <u>15</u>  | CH <sub>3</sub>                               | CH <sub>3</sub>                    | 8,12 | $76 \cdot 10^{-3}$                     | <u>80</u> | CH <sub>3</sub>                                                  | CH <sub>3</sub> | 9,39 | $30 \cdot 10^{-3}$                     |
| <u>98</u>  | CH <sub>3</sub>                               | CH <sub>2</sub> CH=CH <sub>2</sub> | 7,74 | $12 \cdot 10^{-2}$                     | <u>79</u> | (CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CH                               | H               | 9,3  | $30 \cdot 10^{-3}$                     |
| <u>13</u>  | CH <sub>3</sub>                               | H                                  | 7,20 | $29 \cdot 10^{-2}$                     | <u>78</u> | CH <sub>3</sub>                                                  | H               | 9,35 | $32 \cdot 10^{-3}$                     |
| <u>99</u>  | C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> CH <sub>2</sub> | H                                  | 6,74 | $46 \cdot 10^{-2}$                     | <u>66</u> | H                                                                | H               | 9,17 | $58 \cdot 10^{-3}$                     |
| <u>100</u> | CH <sub>3</sub>                               | R <sub>4</sub> =Cl                 | 5,22 | $11 \cdot 10^{-1}$                     | <u>82</u> | O(CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -) <sub>2</sub>                |                 | 8,56 | $38 \cdot 10^{-3}$                     |

Une bonne corrélation a été obtenue pour les dérivés acétylés des N-alkyl imidazoles (droite A) ainsi que pour les chlorures d'acétyl-1 amino-4 pyridinium (droite B).



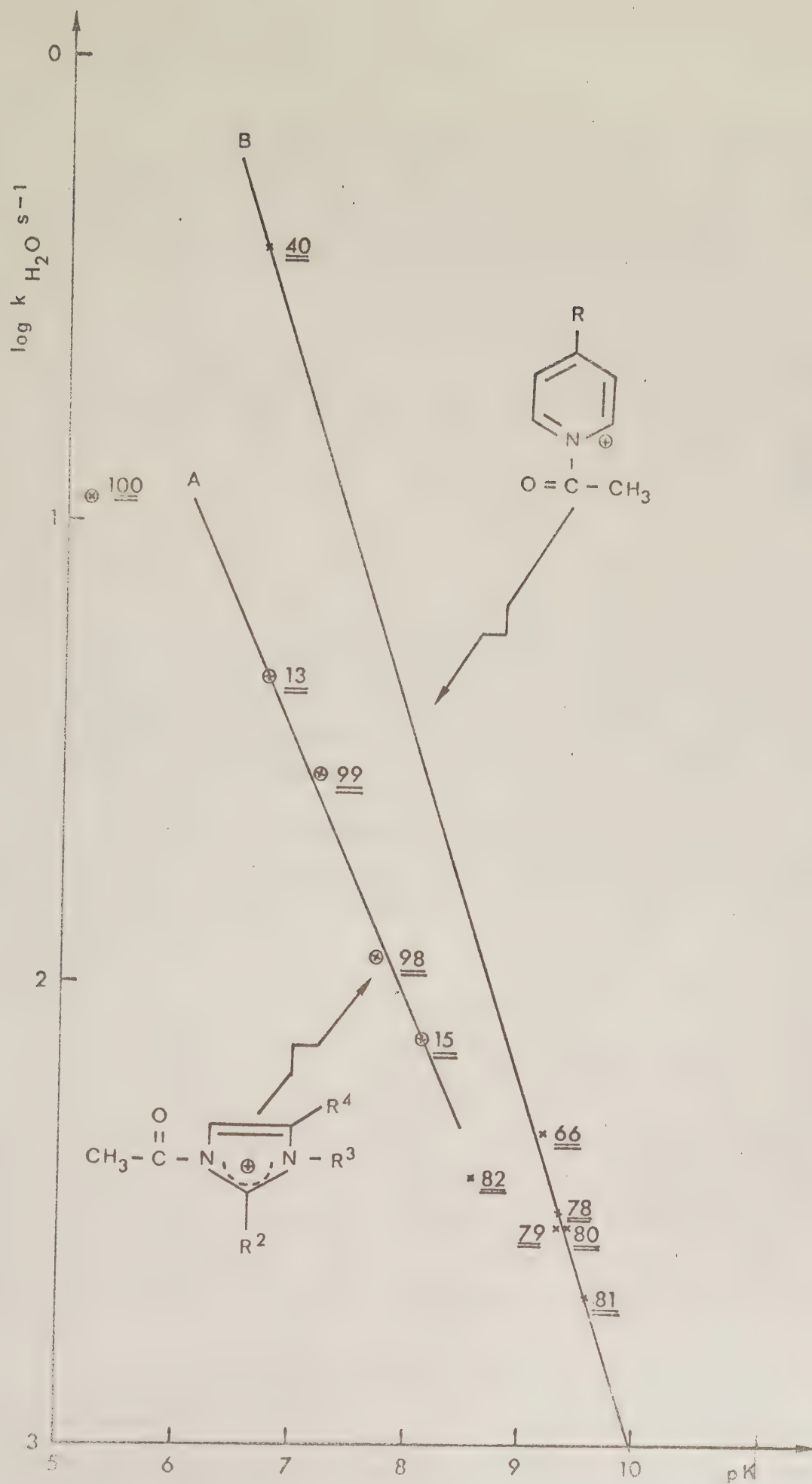
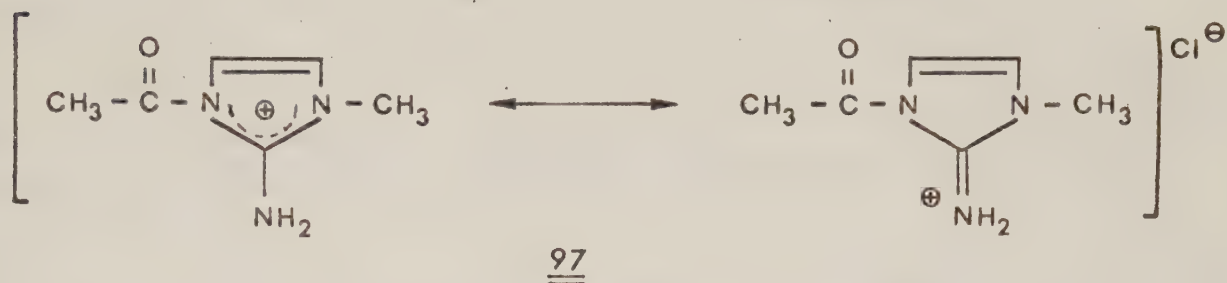


Figure 2.



Les pentes  $\beta'$  de ces droites sont  $-0,55$  dans le premier cas et  $-0,80$  dans le second.

Nous constatons que le chlorure d'acétyl-1 amino-2 méthyl-3 imidazolium 97 (point non reporté sur la figure 2) se trouve en dehors de la corrélation A, ce qui s'explique par des possibilités supplémentaires de résonance de cette molécule.



Pour des groupes partants dont le  $pK$  varie de 5,5 à 6,8, Jencks et Fersht (21) ont obtenu pour les dérivés acétylés des alkyl pyridines une valeur de  $\beta'$  égale à  $-0,55$ . L'acétyl-1 méthoxy-4 pyridinium 40, de  $pK = 6,82$  ( $k_{H_2O} = 0,45 \text{ s}^{-1}$ ), ne suit pas cette corrélation.

Nous constatons que le point correspondant à l'ion acétyl-1 méthoxy-4 pyridinium 40 se trouve sur le prolongement de la droite B des aminopyridines étudiées ( $pK$  des groupes partants variant de 8,6 à 9,6).\*

Les valeurs plus élevées de  $\beta'$  dans la série des acétyl-1 amino-4 et méthoxy-4 pyridiniums par rapport à celle de la série des acétyl-1 alkyl pyridiniums montrent que la liaison acétyl-groupe partant est davantage rompue dans l'état de transition des acétyl pyridiniums portant des substituants méthoxy ou amino que pour ceux portant des substituants alkyle. Ceci est dû à une stabilisation de l'état fondamental du dérivé acétylé, par effet mésomère donneur des substituants en 4, et l'état de transition est plus tardif lors de la réaction d'hydrolyse (21).

De l'étude de la figure 2, on peut tirer les conclusions suivantes, utiles pour la sélection des meilleurs agents acétylants:

\* Par ailleurs, la relation  $\log$  de  $k_{H_2O}$  en fonction de  $\sigma$  est meilleure que celle de  $\log k_{H_2O}$  en fonction de  $\sigma^+$ .  $\rho = 4,18$  (voir partie expérimentale).



Pour des groupements partants de même basicité, les dérivés de la série imidazole s'hydrolysent plus lentement que ceux de la série pyridine. De plus, la différence de vitesse observée entre les séries A et B est d'autant plus grande que le pK du groupe partant est plus petit.

Pour les groupements partants dont les pK sont compris entre 8, et 9,5, la vitesse d'hydrolyse des acétyl-1 pyridiniums se rapproche de celle des acétyl-1 alkyl-3 imidazoliums.

Comme les pyridines basiques sont plus facilement accessibles que les imidazoles de même pK, les premières deviennent intéressantes du point de vue préparatif comme agents de transfert d'acyle.

Une comparaison de la constante de catalyse par l'ion acétate ( $k_{2B}$ ) avec la constante  $k_{H_2O}$  renseigne sur la sélectivité des réactifs employés. Pour les ions acétyl imidazolium et acétyl-1 méthyl-3 imidazolium, le rapport  $k_{2AcO^-}/k_{2H_2O}$  a été trouvé égal à 30 (21).

Nous avons étudié la catalyse de l'hydrolyse du chlorure d'acétyl-1 diméthylamino-4 pyridinium par les ions acétates (fig.3). Dans ce cas, le rapport  $k_{2AcO^-}/k_{2H_2O}$  est de 160 ( $k_{2AcO^-}=0,5 \text{ mn}^{-1} \text{ M}^{-1}$ ;  $k_{2H_2O}=0,0032 \text{ mn}^{-1} \text{ M}^{-1}$ ). La sélectivité 5 fois plus grande de AcDMAP par rapport à l'acétyl-1 méthyl-3 imidazolium peut présenter un avantage considérable en synthèse.

### III.4. Partie expérimentale

#### III.4.1. Préparation des dérivés acétylés des imidazoles substitués.

Les méthyl-1 imidazole, diméthyl-1, 2 imidazole, benzyl-1 imidazole, alkyl-1 méthyl-2 imidazole et méthyl-1 chloro-5 imidazole sont des produits commerciaux.

Nous remercions les Sociétés Imaco et Badische Anilin pour leur don gracieux de deux échantillons de benzyl-1 imidazole et alkyl-1 méthyl-2 imidazole.



Nous avons préparé le méthyl-1 amino-2 imidazole suivant la méthode décrite par Storey et Sullivan (83).

Les acétyl imidazole ont été préparés par une méthode analogue à celle décrite par Wolfenden et Jencks (15) pour la préparation du chlorure d'acétyl-1 méthyl-3 imidazolium (voir Chap. I). Les produits obtenus ont été identifiés par leurs spectres IR, RMN et UV. (Tableau 18)

Tableau 18

| Produits | R en 3 | R en 2<br>ou 4 en | IR    |        | v cm <sup>-1</sup> |           | RMN (DMSO)                  |                | $\delta$ ppm<br>CH <sub>3</sub><br>acétyle |
|----------|--------|-------------------|-------|--------|--------------------|-----------|-----------------------------|----------------|--------------------------------------------|
|          |        |                   | nujol |        |                    |           | H <sub>4</sub>              | H <sub>5</sub> |                                            |
| 13       | Me     | H                 | 1785  | 1720   | 1590               | 1550      | 8,04                        | 8,30           | 2,85                                       |
| 15       | Me     | Me                | 1780  | 1650   | 1610               | 1590 1540 | 7,80                        | 8,24           | 2,80                                       |
| 99       | Bz     | H                 | 1770  |        | 1580               | 1535      | 7,95                        | 8,22           | 2,90                                       |
| 98       | allyl  | Me                | 1775  | 1735ep | 1700 1650          |           | Produit instable polyméris. |                |                                            |
| 100      | Me     | Cl                | 1788  |        | 1600-590 1535-25   |           |                             |                |                                            |
|          |        |                   |       |        | 1575               | 1550 1535 | Produit instable dans DMSO  |                | 2,87                                       |
| 97       | Me     | NH <sub>2</sub>   | 1730  | 1680   | 1590               |           | 7,25                        | 7,26           | 2,61                                       |

La préparation des dérivés acétylés des aminopyridines a été décrite page 72.

#### III.4.2. Etude cinétique

Nous avons déterminé la vitesse d'hydrolyse des chlorures d'acétyl-pyridinium et des chlorures d'acétyl-1 alkyl-3 imidazolium étudiés en suivant la diminution de la densité optique de la bande d'absorption correspondant à la conjugaison du noyau pyridinique ou imidazole avec le carbonyle en UV. Nous avons vérifié que les produits formés lors de l'hydrolyse n'absorbent pas à la longueur d'onde choisie (voir tableau 21).



Les dérivés acétylés ont été dissous directement dans la cuve comportant le milieu réactionnel ; solution aqueuse d'un tampon (conditions analogues à celles décrites par Jencks pour l'acétyl-1 méthyl-3 imidazole). La concentration approximative est de  $10^{-4}$  M pour les pyridines et d'environ  $5,10^{-4}$  M pour les imidazoles. Les mesures ont été effectuées à  $25^{\circ} \pm 0,5$ . La force ionique des solutions tampon a été ajustée à 1 par addition d'une solution de chlorure de potassium 2 N.

Dans de telles conditions, des cinétiques d'ordre apparent 1 ont été obtenues pour des pH compris entre 0 et 8. Les constantes de vitesse des pseudo-premiers ordres ( $k_{obs}$ ) ont été déterminées en portant  $\log (D_t - D_{\infty})$  en fonction du temps,  $D_t$  et  $D_{\infty}$  étant respectivement la densité optique à l'instant  $t$  et la densité optique finale.

La variation des constantes d'hydrolyse en fonction du pH a été étudiée de manière approfondie dans le cas du chlorure d'acétyl-1 diméthylamino-4 pyridinium.

#### - Effet des tampons

Le pH (zone étudiée de 0 à 8) a été maintenu constant à l'aide des tampons acide chlorhydrique, acétate, succinate et tris. La vitesse d'hydrolyse ( $k_{hyd}$ ) a été obtenue par extrapolation de  $k_{obs}$ , à concentration nulle en tampon, lorsque ceux-ci catalysent la réaction (c'est le cas de l'acétate, du succinate et du tris).

Tableau 19 - Catalyse par le tampon acétate

| pH 5,20                    | [AcONa] | $k_{obs} \text{ mn}^{-1}$ | $k_{H_2O} \text{ mn}^{-1}$                      | pH 4,76                    | $k_{obs} \text{ mn}^{-1}$ | $k_{H_2O} \text{ mn}^{-1}$ |
|----------------------------|---------|---------------------------|-------------------------------------------------|----------------------------|---------------------------|----------------------------|
| 80%<br>[AcO <sup>-</sup> ] | 0,02    | $1,87 \cdot 10^{-1}$      | $1,78 \cdot 10^{-1}$<br><br>$k_{2AcO^-} = 0,56$ | 60%<br>[AcO <sup>-</sup> ] | $1,81 \cdot 10^{-1}$      | $k_{2AcO^-} = 0,48$        |
|                            | 0,04    | $1,96 \cdot 10^{-1}$      |                                                 |                            | $1,88 \cdot 10^{-1}$      |                            |
|                            | 0,06    | $2,07 \cdot 10^{-1}$      |                                                 |                            | $1,92 \cdot 10^{-1}$      |                            |
|                            | 0,08    | $2,21 \cdot 10^{-1}$      |                                                 |                            | $2,01 \cdot 10^{-1}$      |                            |



La constante de catalyse de second ordre  $k_{2AcO^-}$  pour l'ion acétate a été calculée de la manière suivante :

$$k_{2AcO^-} = \frac{k_{obs} - k_{hyd}}{[AcO^-]}$$

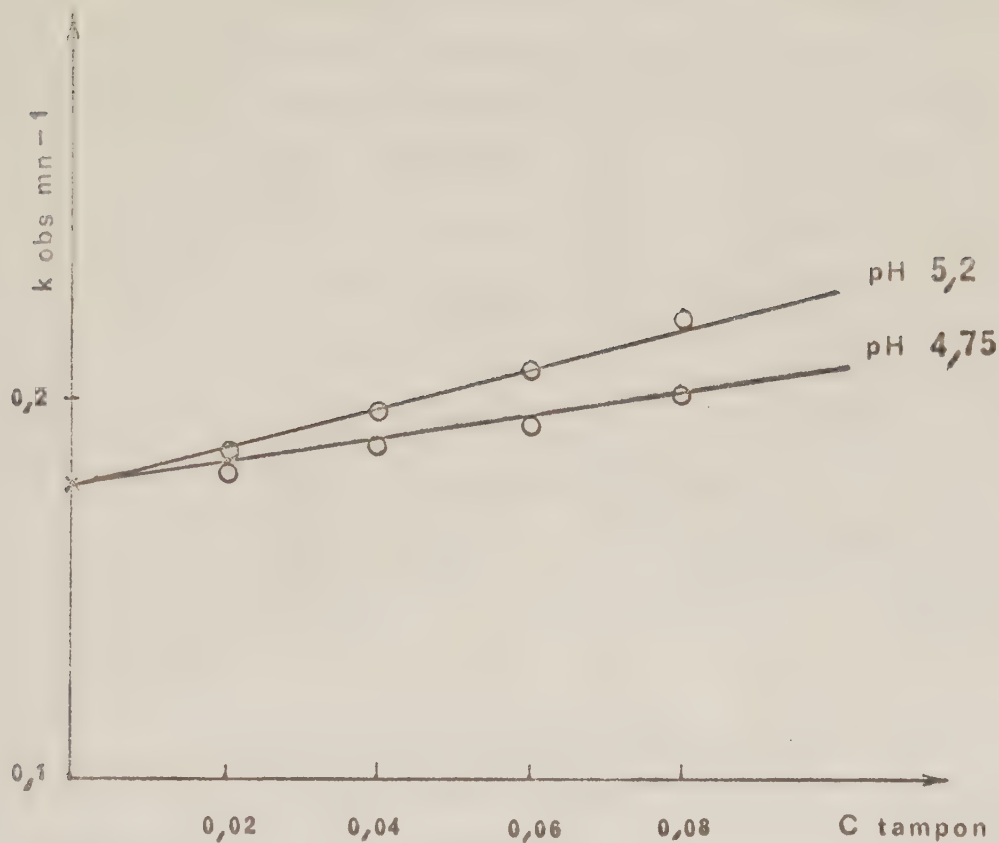


Figure 3.

Catalyse de la réaction d'hydrolyse de Ac DMAP par les tampons acétates. Expériences réalisées à pH 5,2 et 4,75 dans le tampon acétate de sodium - acide chlorhydrique (84) à  $25 \pm 5^\circ$  ;  $\mu = 1$  ; concentration =  $10^{-4}$  M.

- Etude de l'hydrolyse du chlorure d'acétyl-1 diméthylamino-4 pyridinium en fonction du pH

La figure 1 montre qu'entre pH 1 et 6,3 la vitesse de l'hydrolyse du chlorure d'acétyl-1 diméthylamino-4 pyridinium est indépendante du pH. Pour d'autres aminopyridines, une mesure



de  $k_{\text{obs}}$  à pH 1, 4, 7 et 5,5 a conduit à un résultat analogue. Là encore, la constante de la vitesse d'hydrolyse est indépendante du pH.

Variation de la  $C^{\text{te}}$  d'hydrolyse de AcDMAP en fonction du pH

Tableau 20

| pH   | Tampons   | Ref  | $k_{\text{obs}} \text{ s}^{-1}$ |
|------|-----------|------|---------------------------------|
| 0    | Hcl 1N    |      | $3,5 \cdot 10^{-3}$             |
| 1    | Hcl 0,1N  |      | 2,96                            |
| 4,75 | acétate   | (85) | 2,96                            |
| 5,2  | "         |      | 2,96                            |
| 5,5  | "         |      | 2,96                            |
| 6,3  | succinate | (85) | 2,96                            |
| 8,0  | Tris      | (84) | $1,48 \cdot 10^{-2}$            |

#### - Détermination des pK

Les pK des aminopyridines et imidazolés étudiés ont été déterminés par potentiométrie à  $25^{\circ} \pm 0,5^{\circ}$  à l'aide d'un pHmètre Radiometer TTT 1C. La solution aqueuse d'amine  $10^{-2}\text{N}$  a été dosée par l'acide chlorhydrique 0,2 N. L'isopropylamino-4 pyridine étant peu soluble dans l'eau, le pK approximatif correspondant a été mesuré dans une solution  $0,5 \cdot 10^{-2}\text{N}$  contenant 12% d'alcool éthylique. Le pK apparent a été calculé, d'après la formule ci-dessous, en différents points de la courbe de titrage.

$$\text{pKa} = \log \left[ \text{H} \right] - \log \frac{\left[ \text{B} \right]}{\left[ \text{BH}^+ \right]}$$

Les valeurs des pK obtenus sont résumées dans le tableau 21.



Tableau 21

Vitesses d'hydrolyse des chlorures d'acétyl-1 alkyl-3 imidazolium et d'acétyl-1 amino-4 pyridinium, à pH 5,5,  $\mu = 1$  et à 25°, mesurées à longueur d'onde  $\lambda$ , et valeurs des pK des groupements partants.

## Chlorures d'acétyl-1 amino-4 pyridinium

| Produits  | substituant en 4 | $\lambda$ nm | $k_{H_2O} s^{-1}$   | pK du groupement partant |
|-----------|------------------|--------------|---------------------|--------------------------|
| <u>81</u> | pipéridino       | 316          | $2,1 \cdot 10^{-3}$ | 9,60                     |
| <u>80</u> | diméthylamino    | 313          | $3,0 \cdot 10^{-3}$ | 9,39 (67)                |
| <u>79</u> | isopropylamino   | 304          | $3,0 \cdot 10^{-3}$ | 9,3                      |
| <u>78</u> | méthylamino      | 303          | $3,2 \cdot 10^{-3}$ | 9,35                     |
| <u>66</u> | amino            | 290          | $5,8 \cdot 10^{-3}$ | 9,17 (86)                |
| <u>82</u> | morpholino       | 315          | $3,8 \cdot 10^{-3}$ | 8,56 (67)                |

## Chlorures d'acétyl-1 alkyl-3 imidazolium

| Produits   | substituant en 3                              | autres substituants | $\lambda$ nm | $k_{H_2O} s^{-1}$   | pK du groupement partant |
|------------|-----------------------------------------------|---------------------|--------------|---------------------|--------------------------|
| <u>97</u>  | CH <sub>3</sub>                               | NH <sub>2</sub> - 2 | 260          | $1,1 \cdot 10^{-4}$ | 8,65 (83)                |
| <u>15</u>  | CH <sub>3</sub>                               | CH <sub>3</sub> - 2 | 245          | $7,6 \cdot 10^{-3}$ | 8,12                     |
| <u>98</u>  | CH <sub>2</sub> =CH-CH <sub>2</sub>           | CH <sub>3</sub> - 2 | 245          | $1,2 \cdot 10^{-2}$ | 7,74                     |
| <u>13</u>  | CH <sub>3</sub>                               |                     | 245          | $2,9 \cdot 10^{-2}$ | 7,20 (86)                |
| <u>99</u>  | C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> CH <sub>2</sub> |                     | 235          | $4,6 \cdot 10^{-2}$ | 6,74                     |
| <u>100</u> | CH <sub>3</sub>                               | Cl - 4              | 245          | $1,1 \cdot 10^{-1}$ | 5,22                     |



- Corrélation de  $k_{H_2O}$  avec les constantes  $\sigma$  de Hammet

La corrélation  $\log k_{H_2O}$  des dérivés d'acétyl-pyridinium, en fonction de  $\sigma$  de Hammet est meilleure que celle en fonction de  $\sigma^+$  de Brown (Fig. 4).

Tableau 22

| Substituants                       | $\sigma$ (87) | $\sigma^+$ (87) | $k_{H_2O}$            |
|------------------------------------|---------------|-----------------|-----------------------|
| 4-NH <sub>2</sub>                  | - 0,66        | - 1,3           | 5,80 10 <sup>-3</sup> |
| 4-N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> | - 0,83        | - 1,7           | 2,96 10 <sup>-3</sup> |
| 4-OCH <sub>3</sub>                 | - 0,268       | - 0,778         | 0,40                  |
| 4-CH <sub>3</sub>                  | - 0,170       | - 0,311         | 1,50                  |
| 3,4 CH <sub>3</sub>                | - 0,239       | - 0,377         | 2,30                  |
| H                                  |               |                 | 6,9                   |



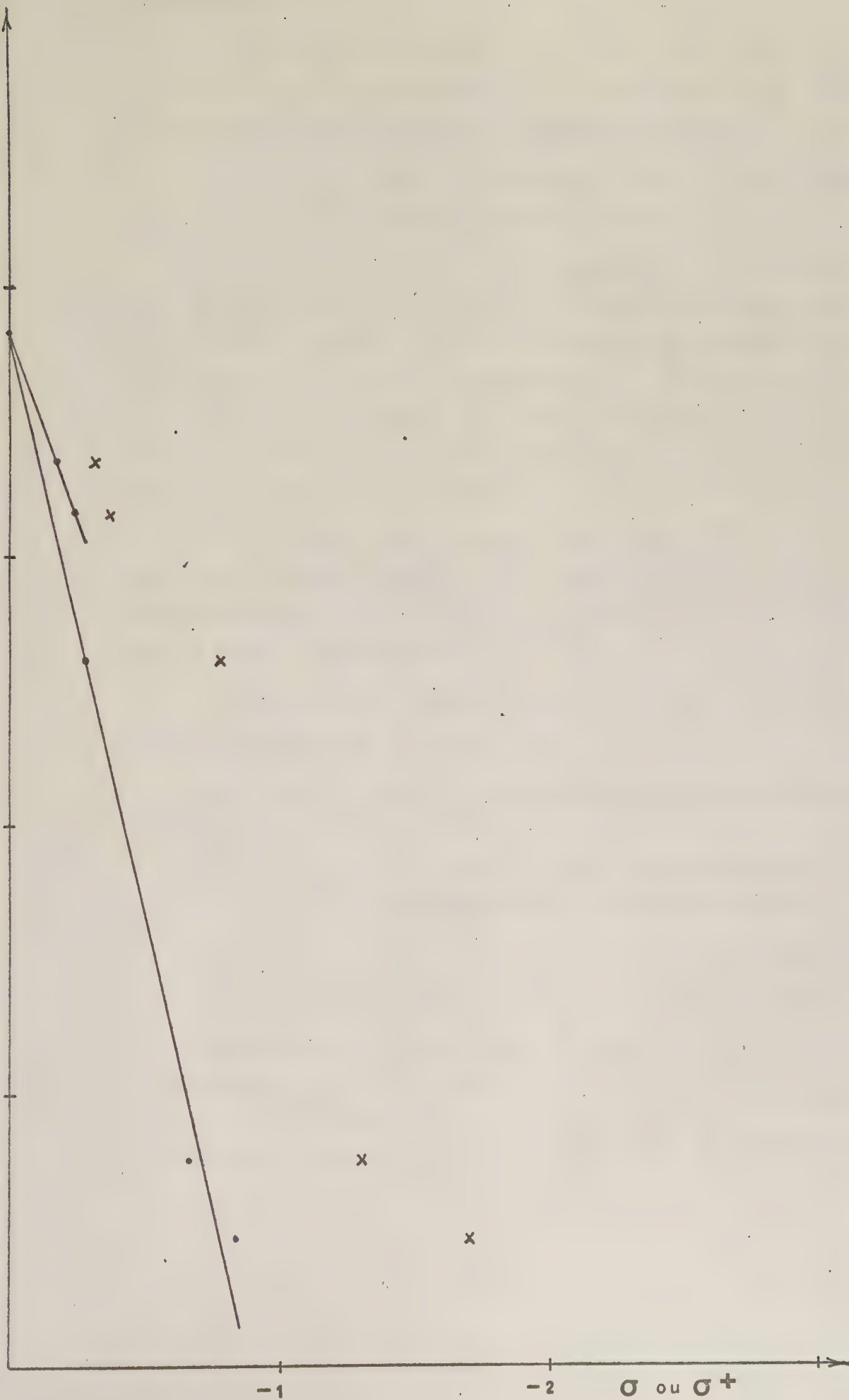


Figure 4.



## CONCLUSION

Nous avons entrepris ce travail dans le but de mettre au point de nouvelles méthodes de blocage rapide et sélectif des groupements amine en milieu aqueux homogène.

L' "acylation" au moyen des sels d' "acyl"-ammonium quaternaire nous a paru théoriquement prometteuse.

Nous avons étudié la préparation, l'hydrolyse et l'aminolyse de deux séries différentes d'acylammoniums hétérocycliques : les sels d' "acyl"-1 alkyl-3 imidazolium (Chapitre I) et d' "acyl"-1 pyridinium substitués (Chapitre II). En comparant les vitesses d'hydrolyse des dérivés acétylés (Chapitre III), nous avons pu mettre en évidence l'importance de la délocalisation de la charge positive dans la stabilisation de ces acylammoniums.

La comparaison de ces deux séries nous a permis de déterminer le domaine d'emploi de chacune d'elles en synthèse (les aminopyridines, très basiques, donnent des dérivés "acylés" plus stables que les alkyl imidazoles).

Au cours de cette étude, nous avons proposé plusieurs nouvelles méthodes d' "acylation" d'amines :

- phosphorylation par le chlorure de phosphoryl-1 méthyl-3 imidazolium.

Celui-ci est un réactif sélectif des groupements amine en milieu aqueux homogène (phosphorylation des amino-alcools et amino-acides)

- alcooxycarbonylation et acylation par les chlorures d'alcooxycarbonyl-1 méthyl-3 imidazolium et d'acyl-1 méthyl-3 imidazolium.

En particulier, le chlorure de benzyloxycarbonyl-1 méthyl-3 imidazolium permet de préparer facilement dans des conditions douces et avec une grande sélectivité, les dérivés N-carbobenzyl-oxylés des amino-acides, très utilisés en synthèse peptidique.



- t-butyloxycarbonylation par le chlorure de t-butyloxycarbonyl-1-diméthylamino-4 pyridinium.

La stabilité, jointe à la grande réactivité de ce composé en milieu aqueux, en font un agent t-butyloxycarbonylant des amino-acides, d'un emploi aisé, qui pourrait trouver des applications dans le blocage sélectif des fonctions amine de peptides et peut-être même de protéines.



## BIBLIOGRAPHIE

1. R.A. BOISSONNAS dans "Advances in Organic Chemistry" (Ed. R.A. Raphael) Interscience Publishers, New-York, 1963, p. 159-190.
2. J.F.W. Mc OMIE dans "Advances in Organic Chemistry" (Ed. R.A. Raphael) Interscience Publishers, New-York, 1963, p. 203-215.
3. Y. WOLMAN dans "The Chemistry of the amino group" (Ed. S. Patai) Interscience Publishers, London, 1968, p. 669-699.
4. M. VILKAS - Bull. Soc. Chim. France, 1961, 2017.
- 5a. C. SCHOTTEN - Chem. Bern., 21, 2235, 1888.
- 5b. E. BAUMANN - Chem. Bern., 19, 3218, 1886.
6. HOUBEN-WEYL - "Methoden der organischen Chemie", Georg-Thieme Verlag, a) Tome XII, 2, p. 379, Stuttgart, 1964.  
b) Tome VIII, 3, p. 655, Stuttgart, 1952.
7. N.O.V. SONNTAG - Chem. Rev., 52, 1953, p. 268 et 294.
8. E. SCHRODER et K. LURKE - "The Peptides", vol.1, Acad. Press, N.Y., 1965, p. 3-51.
- 9a. H.A. STAAB - Angew. Chem., 74, 407, 1962.
- 9b. H.A. STAAB et W. ROHR - "Synthesis using heterocyclic Amides (Azolides)", dans W. FOERST "Newer Methods of Preparative Organic Chemistry", Academic Press, N.Y., 5, 61, 1968.
- 10a. E. SCHNABEL - Annalen, 702, 188, 1967.
- 10b. E. SCHNABEL, H. HERZOG, P. HOFFMANN, E. KLAUKE et I. UGI - Annalen, 716, 175, 1968.
11. M. REVEL, J. NAVECH et P. VIVES - Bull. Soc. Chim., 1963, 2327.
12. D. COOK, - Can. J. Chem., 40, 2362, 1962.
13. A.K. SHEINKMAN, S.L. PORTNOVA, Y.N. SHEINKER et A.N. KOST - Dokl. Akad. Nauk, SSSR, 157, 1416, 1964.
14. A.R. BUTTER V. GOLD - J. Chem. Soc., 1961, 4362.
15. R. WOLFENDEN et W.P. JENCKS - J. Amer. Chem. Soc., 83, 4390, 1961.
16. W.P. JENCKS et M. GILCHRIST - J. Amer. Chem. Soc., 87, 3199, 1965.
- 17a. T. RATHLEV et T. ROSENBERG - Archiv. Biochem. Biophys., 65, 319, 1956.
- 17b. T. ROSENBERG - Archiv. Biochem. Biophys., 105, 315, 1964.
18. S.L. JOHNSON - "General base and nucleophilic catalysis of esters hydrolysis and related reactions", dans Advances in physical organic chemistry", V. Gold, Vol. 5, Academic Press London, 1967, p. 293.
19. W.P. JENCKS, D.G. OAKENTULL, K. SALVESEN - J. Am. Chem., 92, 3201, 1970.



- 20a.D.G. OAKENTULL, W.P. JENCKS, - J. Am. Chem., 93, p. 178, 1971.
- 20b.D.G. OAKENTULL, K. SALVESEN, W.P. JENCKS - J. Am. Chem., 93, 188, 1971.
21. A.R. FERSHT et W.P. JENCKS - J. Amer. Chem. Soc., 91, 2125, 1969.
22. A.J. KIRBY et S.G. WARREN - "The Organic Chemistry of Phosphorus" - Elsevier, Amsterdam, 1967, p. 298.
23. J.D. CHANLAY et E. FEAGESON - J. Amer. Chem. Soc., 80, 2686, 1958, et 85, 1181, 1963.
24. M. HALMANN, A. LAPIDOT et D. SAMUEL - J. Chem. Soc., 1963, 1249.
25. T.C. BRUCE et S.J. BENKOVIC - "Bioorganic Mechanisms", Vol.II, Benjamin, 1966, p. 71.
26. W.P. JENCKS et M. GILCHRIST - J. Amer. Chem. Soc., 86, 1410, 1964.
27. S.J. BENKOVIC et P.A. BENKOVIC - J. Amer. Chem. Soc., 89, 4714, 1967.
28. L. ZERVAS et P.G. KATSOYANIS - J. Amer. Chem. Soc., 77, 5351, 1955.
29. SI-OH LI et CHI-PING CHANG - Chem. Abstr., 52, 14552c., 1958.
30. K. HEYNS, R. HARRISON et H. PAULSEN - Chem., Ber., 100, 271, 1967.
31. W. MEISE et H. MACHLEIDT - Ann. Chem., 693, 76, 1966.
32. S.E. SEVERIN, E.I. KOROLEVA et R.A. ZAVALISHINA - Biokhimiya, 32, 1085, 1967.
33. D.E. HULQUIST, R.M. MOYER et P.D. BOYER - Biochem., 5, 322, 1966.
34. C.S. HANES et F.A. ISHERWOOD - Nature, 164, 1107, 1949.
35. D.E.C. CORBRIDGE - "Topics in Phosphorus Chemistry", Vol. 6, p. 235, 1969.
36. H.N. STOKES - Am. Chem. J., 1893, 198.
37. W. KLEE, M. BRENNER - Helv. Chim. Acta, 44, 2151, 1961.
38. M. SIEGFRIED - Ber., 39, 397, 1906.
39. Mc KAY, N.F. ALBERTON - J. Am. Chem. Soc., 79, 4686, 1957.
40. H.E. CARTER, R.L. FRANK, H.W. JOHNSTON - Organic Syntheses, John Wiley, N.Y., 1955, Collective Vol. 3, p. 167.
41. A. NEUBERGER, F. SANGER - Biochem. J., 37, 515, 1943.
42. A. PATCHORNIK, A. BERGER, E. KATCHALSKI - J. Amer. Chem. Soc., 79, 6416, 1957.
43. A. BERGER, J. NOGUICKI, E. KATCHALSKI - J. Am. Chem. Soc., 78, 4483, 1956.
44. H. ADKINS, R.M. ROOS, D.C. SCHROEDER, C.L. MAHONEY, W.W. GILBERT - J. Am. Chem. Soc., 76, 147, 1954.



45. R.L. SHRINER, R.C. FUSON - The systematic identification of organic compounds, Ed. John Wiley and Sons Inc, N.Y., 1948.
46. A. MAILHE, Bellegarde, CA, 14, 3651
47. R. LALIBERTE, L. BERLINGUET - Can. J. Chem., 38, 1933, 1960.
48. M.J. HURWITZ, L.J. EXNER, P.L. DE BEUNEVILLE - J. Am. Chem. Soc. 77, 3251, 1955.
49. N.I. GAVRILOV, A.V. KOPERINA - J. Gen. Chem. (USSR), 9, 1394, 1939.
50. Handbook of Chemistry and Physics. The Chemical Rubber C.O., N.Y., 1966.
51. E.M. FRY - J. Org. Chem., 15, 438, 1950.
52. P. KARRER, K. ESCHER, R. WIDMER - Helv., 9, 322.
53. B. WOJCIK, H. ADKINS - J. Am. Chem. Soc., 56, 2419, 1934.
54. H.C. BEYERMAN, W. MAASSEN VAN DEN BRINK - Rec Trav. chim. PB, 80, 1372, 1961.
55. K. SCHOFIELD - "Hetero-aromatic Nitrogen Compounds. Pyrroles and Pyridines", 1<sup>o</sup> ed. Butterworths, London, 1967, p. 195 et p. 393.
56. H.M. JAFFE, H.L. JONES - Advan. Heterocyclic Chem., 3, 223, 1964.
57. A.R. KATRITZKY, J.M. LAGOWSKI - "Principes de la chimie des composés hétérocycliques", Ed. Gautier Villars, Paris, 1968.
58. B.D. BATTS et E. SPINNER - Austr. J. Chem., 22, 2595, 1969.
59. D. COCK - Can. J. Chem., 40, 2362, 1962.
60. J.P. SHOFFNER, L. BAUER, C.L. BELL - J. Heterocyclic Chem., 7, 479, 1970.
61. R.A. JONES et A.R. KATRITZKY - J. Chem. Soc., 1959, 1317.
62. A. Mc KILLOP, M.J. ZELESKO et E.C. TAYLOR - Tetrahedron Letters 1968, 4945.
63. I. FLEMING, D. PHILIPPIDES - J. Chem. Soc. (C), 1970, 2426.
64. L.J. BOLLYKY, G.B. ROBERTS, R.H. WHITMAN et J.E. LANCASTER - J. Org. Chem., 34, 836, 1969.
65. A. JERFY et A.B. ROY - Austr. J. Chem., 23, 847, 1970.
66. W. KAMPE - Chem. Ber., 98, 1031, 1965.
67. G.W. JAMESON et J.M. LAWLOR - J. Chem. Soc. (B), 1970, 53.
68. A.K. BOSE - "Interpretive spectroscopy", Ed. SK Freeman, Reinhold Publishing Corporation, New-York, 1965, p. 211.
69. S.F. MASON - J. Chem. Soc., 1960, 219.
70. A.M. COMRIE - J. Chem. Soc., 1963, 688.
71. R.B. WOODWARD - J. Amer. Chem. Soc., 88, 852, 1966.
72. L. CARPINO - J. Org. Chem., 35, 3291, 1970.



73. Y.N. SHEINKER, E.M. PERESLENI, N.P. ZOSINOVA, Y.I. POMERANTSEV - Russ. J. Phys. Chem., 33, 303, 1959.
74. L. PENTIMALLI - Gazz. It., 91, 991, 1961.
75. E. HAYASKI, H. YAMANAKA - Chem. Pharm. Bul., Tokyo, 7, 141, 1959.
76. E. OCHIAI - J. Org. Chem., 18, 534, 1953.
77. S.I. BURMISTROV, V.A. KRASOVSKII - Khim. Geterotsikl. Soedin. 1967, 173.
78. J.P. WIBAUT, F.W. BROEKMAN - Rec. Trav. Chim., 80, 309, 1961.
79. R. CAMPS - Arch. Pharm., 240, 345, 1902.
80. J.N. BRONSTED, K.J. PEDERSON - Z. Physik Chim., 108, 185, 192.
81. T.C. BRUCE et R. LAPINSKI - J. Am. Chem. Soc., 80, 2265, 1958.
82. W.P. JENCKS - "Catalysis in Chemistry and Enzymology", Mc Graw Hill, N.Y., 1969, p. 81.
83. B.T. STOREY, W.W. SULLIVAN, C.L. MOYER - J. Org. Chem., 29, 3118, 1964.
84. H.T.S. BRITTON - Hydrogen ions, 4th ed., Vol. I, Chapter 17, D. Van Nostrand Co, Princeton, N.J., 1956, p. 352.
85. R.G. BATES - Determination of pH, J. Wiley, New-York, 1965, p. 160.
86. D.D. PERRIN - "Dissociation Constants of Organic Bases in aqueous solution", Butterworths, London, 1965.
87. C. LAURENCE et B. WOJTKOWIAK - Ann. Chim., 5, 163, 1970.





